



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

ULB

Dual-Mode Mikrowellenapplikatoren für die Diagnose und Thermische Ablation von Lebertumoren

Hessinger, Carolin
(2020)

DOI (TUprints): <https://doi.org/10.25534/tuprints-00014084>

Lizenz:



CC-BY-SA 4.0 International - Creative Commons, Namensnennung, Weitergabe unter gleichen Bedingungen

Publikationstyp: Dissertation

Fachbereich: 18 Fachbereich Elektrotechnik und Informationstechnik

Quelle des Originals: <https://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de/14084>

Dual-Mode Mikrowellenapplikatoren für die Diagnose und Thermische Ablation von Lebertumoren

Dem Fachbereich Elektrotechnik und Informationstechnik
der Technischen Universität Darmstadt
zur Erlangung der Würde einer
Doktor-Ingenieurin (Dr.-Ing.)
genehmigte

Dissertation

von

Carolin Hessinger

Referent: Prof. Dr.-Ing. Rolf Jakoby
Korreferent: Prof. Dr. Dr. med. Thomas J. Vogl

Darmstadt 2020

Hessinger, Carolin: Dual-Mode Mikrowellenapplikatoren für die Diagnose und
Thermische Ablation von Lebertumoren
Darmstadt, Technische Universität Darmstadt,
Jahr der Veröffentlichung der Dissertation auf TUpriints: 2020
Tag der mündlichen Prüfung: 04.09.2020
Veröffentlichung unter CC BY-SA 4.0 International
<https://creativecommons.org/licenses/>

Vorwort

Diese Arbeit ist im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Mikrowellentechnik und Photonik an der Technischen Universität Darmstadt entstanden. Sie ist das Ergebnis einer interdisziplinären Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main (IDIR).

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Rolf Jakoby für die Übernahme des Referats meiner Promotion. Er unterstützte mich in meiner Arbeit durch konstruktive Gespräche und ermöglichte mir die Vereinbarkeit von Familie und Promotion. Ich möchte ebenso meinem Korreferenten Herrn Prof. Thomas J. Vogl danken für die motivierenden Zusammentreffen und den Einblick in, die für meine Arbeit relevanten, medizinischen Hintergründe.

Den Kollegen und insbesondere Dr.-Ing Martin Schüßler, Dr.-Ing. Holger Maune, Sönke Schmidt, Christian Schuster und Markus Kochanek danke ich für die zahlreichen konstruktiven Diskussionen und daraus gemeinsam erarbeiteten Lösungen. Ein besonderer Dank gilt den technischen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern Silke Schober, Peter Kießlich und Andreas Semrad für die Hilfe und Beratung bei der Realisierung meiner Entwicklungen. Frank Hübner und Babak Bazrafshan vom IDIR danke ich für die enge Zusammenarbeit in einem angenehmen Arbeitsumfeld.

Meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere meiner Mutter, meinem Bruder und meinen Schwiegereltern danke ich für jegliche Unterstützung, sodass ich mein Ziel stets verfolgen konnte. Meinem Mann Markus danke ich für die Geduld, die Ruhe und das Verständnis zur Fertigstellung meiner Dissertation. Zu guter Letzt danke ich meiner Tochter für die Lebensfreude, die gerade in anstrengenden Phasen eine willkommene Abwechslung bietet.

Darmstadt, im September 2020

Carolin Hessinger

Erklärungen laut Promotionsordnung

§8 Abs. 1 lit. c PromO

Ich versichere hiermit, dass die elektronische Version meiner Dissertation mit der schriftlichen Version übereinstimmt.

§8 Abs. 1 lit. d PromO

Ich versichere hiermit, dass zu einem vorherigen Zeitpunkt noch keine Promotion versucht wurde. In diesem Fall sind nähere Angaben über Zeitpunkt, Hochschule, Dissertationsthema und Ergebnis dieses Versuchs mitzuteilen.

§9 Abs. 1 PromO

Ich versichere hiermit, dass die vorliegende Dissertation selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen verfasst wurde.

§9 Abs. 2 PromO

Die Arbeit hat bisher noch nicht zu Prüfungszwecken gedient.

Darmstadt, den 16.06.2020

Kurzfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung und Validierung eines neuartigen Dual-Mode Mikrowellenapplikators für die Detektion und thermische Ablation von Lebertumoren. Neben den schon etablierten Vorteilen der Mikrowellenablation ermöglicht die Einführung eines Detektionsmodus eine verbesserte Lokalisierung des Tumors für die optimale Platzierung des Applikators im Zentrum des Tumors. Hierzu wird die Interaktion des elektromagnetischen Felds mit dem Gewebe ausgewertet, um physiologische Veränderungen, beispielsweise durch eine Tumorerkrankung, zu erhalten. Im Behandlungsmodus des Applikators wird die Mikrowellenleistung erhöht, um den anvisierten Tumor durch Hitze zu zerstören. Durch die charakteristischen temperaturabhängigen dielektrischen Eigenschaften von Gewebe ist zudem eine Überwachung der Behandlung in der Umgebung des Applikators möglich. Auf Basis eines multiphysikalischen Simulationsmodells, welches sowohl die elektromagnetischen, thermischen als auch biologischen Parameter der Mikrowellenablation berücksichtigt, ist ein geeigneter Frequenzbereich zwischen 2,5 GHz und 10 GHz für die Applikatorenentwicklung identifiziert worden, in dem eine klinisch relevante Größe und Temperatur der Läsion erreichbar ist. Zudem dient das realitätsnahe Simulationsmodell der Evaluation der entwickelten Applikatorgeometrien. In einer klinischen Studie zur Bestimmung des patientenspezifischen dielektrischen Kontrasts von frisch reseziertem menschlichen Lebergewebe ist die generelle Machbarkeit von Mikrowellen-basierter Tumordetektion in der Leber dargestellt. Die Auswertung der Permittivitätsmessung im Frequenzbereich zwischen 0,5 GHz und 26,5 GHz zeigt, dass der dielektrische Kontrast von Patient zu Patient stark variiert mit einem maximalen dielektrischen Kontrast zwischen 28,9 % und 60,9 % über den untersuchten Frequenzbereich. Zudem liefern die Ergebnisse die Erkenntnis über eine notwendige patienten-spezifische Betrachtung des dielektrischen Kontrasts zur Tumordetektion, da kein genereller Schwellwert für die Differenzierung zwischen gesundem und tumorösem Gewebe definiert werden kann. Um diese Anforderung an eine patienten-spezifische Tumordetektion zu erfüllen, erfordert die Auslegung der Dual-Mode Applikatoren sowohl die Entwicklung von Methoden zur Permittivitätsextraktion des umliegenden Gewebes als auch die Möglichkeit hohe Energie in das anvisierte Gebiet zu absorbieren. Die

Umsetzung unter Berücksichtigung dieser Anforderungen erfolgt in zwei unabhängigen Ansätzen. Zum Einen bietet ein planares Resonatorarray inhärent die Möglichkeit einer sehr empfindlichen Detektion von Permittivitätsänderungen durch die Auswertung von Resonanzfrequenzverschiebungen und anschließender Ablation mit der verschobenen Resonanzfrequenz. Dabei ist in dieser Arbeit auf die Miniaturisierung und Integration des Resonatorarrays für den Einsatz als nadel förmiges Operationswerkzeug mit einem Durchmesser von 2 mm eingegangen worden. Zwar erfüllt dieser resonante Applikator die grundlegenden Anforderungen an ein minimal-invasives Mikrowellenablations-System, jedoch erweist sich der Aufbau als nicht hinreichend robust und zuverlässig für den praktischen Einsatz. Der zweite Ansatz basiert auf der Verwendung eines coaxialen Applikators mit einem Slot als abstrahlendes Element. Die Extraktion der dielektrischen Information erfolgt durch eine, für diese Anwendung zugeschnittene, Kalibrierung, wobei der gemessenen Reflektionsfaktor direkt in die Permittivitätsebene transformiert wird, um die erforderliche Genauigkeit zur Detektion von Permittivitätsänderungen zu erreichen. Diese Messmethode ergibt einen maximalen mittleren Fehler von 3,7 %, der vergleichbar gering zu etablierten Messsystemen für die Permittivitätsbestimmung mit einer Fehlertoleranz von bis zu 5 % ist. Die Dual-Mode Ablation ergibt eine Ablationszone mit einem Volumen von 7,1 cm³ mit gleichzeitiger Bestimmung der temperaturabhängigen Permittivität, wodurch das Auftreten der Gewebekarbonisierung während des Experiments detektiert werden kann. Zudem entsteht die Möglichkeit einer multimodale Bildgebung durch die MRT-Kompatibilität des vorgestellten Demonstrators.

Abstract

This work investigates the development and validation of a novel dual-mode microwave applicator for the detection and thermal ablation of liver tumors. In addition to the advantages offered by microwave ablation treatment, the introduction of an additional detection mode enables improved localization of the tumor for optimal positioning of the applicator in the center of the tumor. Therefore, the interaction between the electromagnetic field and tissue is evaluated to detect physiological changes such as those that occur for a tumor. In the treatment mode of the applicator, high microwave power leads to the destruction of the targeted tumor cells via heat. In addition, the characteristics of the temperature dependent dielectric properties of organic tissue enables a treatment monitoring of the surrounding tissue during the intervention. Based on a multiphysical simulation model, that includes electromagnetic, thermal and biological parameters, a reasonable frequency range between 2,5 GHz and 10 GHz is identified as the operating frequency range for microwave ablation. Furthermore, the performance of the applicators developed in this work is evaluated through a realistic simulation model. The feasibility of the microwave-based diagnostic of liver tumors is investigated in a clinical trial in order to determine the dielectric contrast between human liver tumors and their host tissue. The broadband analysis focuses on the evaluation between healthy and diseased liver tissue between 0,5 GHz and 26,5 GHz. The evaluation of patient-specific dielectric contrasts yields high variations between 28,9 % and 60,9 %. Due to the large variations between the dielectric properties of patients, the need for individual thresholds to distinguish between healthy and malignant tissue can be derived. In order to meet the demand for patient-specific detection, the design of dual-mode applicators indicates methods for permittivity extraction of the surrounding tissue as well as the possibility of a high microwave power absorption in the targeted region. In order to satisfy these requirements, two approaches are pursued in this work. Firstly, a planar resonator array reveals a sensitive detection of permittivity changes by evaluating resonance frequency shifts, and subsequently, thermal ablation treatment at the specific resonance frequency. This work focuses on the miniaturization and integration of the planar structure into a needle like surgery tool with a maximum diameter of 2 mm. This resonant approach meets

the basic requirements to a minimal-invasive surgery tool, however, it is not sufficiently robust and reliable for the practical use. The second approach is based on a coaxial applicator with a slot as radiating element. The dielectric properties are extracted through the use of a dedicated calibration procedure that maps the measured reflection coefficient directly into the permittivity plane to achieve the required sensitivity for the detection of permittivity changes. The accuracy analysis of this measurement method yields a maximum mean error of 3,7 % which is as low as established measurement systems with an error of up to 5 %. The dual-mode ablation experiment with *ex-vivo* liver tissue reveals an ablation zone volume of 7,1 cm³ with simultaneous determination of the temperature dependent dielectric properties. As a result, the detection of carbonized tissue during the ablation is enabled. Furthermore, a mulitmodality imaging concept is realized through the MRI compatibility of the presented demonstrator.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
2	Biologische Effekte durch Elektromagnetische Felder	16
2.1	Frequenzabhängigkeit der Permittivität von biologischem Gewebe .	17
2.2	Eindringtiefe von Elektromagnetischen Wellen in Gewebe	24
2.3	Wärmeausbreitung im Gewebe	25
3	Grundlegende Untersuchungen zu der Mikrowellenablation	28
3.1	Thermische Ablationsverfahren	29
3.2	Aktuelle Entwicklungen der Mikrowellenablationssysteme	29
3.2.1	Applikatorantennen	31
3.2.2	Frequenzabhängigkeit der Läsion	32
3.2.3	Behandlungsplanung und Monitoring während der Ablation	35
3.3	Simulationsmodell für die Mikrowellenablation	36
3.3.1	Thermisch-induzierte Änderungen von Gewebeparametern .	37
3.3.2	Elektromagnetisch-Thermisch gekoppeltes Simulationsmodell	40
4	Klinische Studie des dielektrischen Kontrasts von menschlichen Leberproben	48
4.1	Dielektrische Eigenschaften von Tumorgewebe	49
4.2	Patienten-spezifischer Kontrast zwischen gesundem und malignem Lebergewebe	50
4.2.1	Messverfahren und Aufbau	51
4.2.2	Cole-Cole Fitting der Permittivitätsspektren	54
4.2.3	Dielektrischer Kontrast bei 2,45 GHz und 5,8 GHz	55
4.2.4	Frequenzverhalten des dielektrischen Kontrasts von 0,5 GHz bis 26,5 GHz	57
4.3	Fazit der klinischen Studie	59

5	Planares Resonatorarray zur Detektion und Ablation von Tumorzellen	61
5.1	Grundlagen zu Split-Ringresonatoren und deren Komplementären .	63
5.1.1	Einfluss der Kopplung zwischen Resonatorelement und Leitung auf die Sensitivität	65
5.1.2	Oval-geformte Split-Ringresonatoren	67
5.2	Demonstratorentwicklung	69
5.2.1	Miniaturisierung der Struktur	70
5.2.2	Aufbautechnik	77
5.3	MRT-Kompatibilität	82
6	Koaxial-basierter Ansatz für die Dual-Mode Mikrowellenablation	84
6.1	Koaxialer Slot-Applikator	85
6.2	Kalibrierung: Technische Implementierung und Genauigkeit	87
6.3	Detektion von Gewebeübergängen	93
6.4	Dual-Mode Mikrowellenablation	94
6.5	MRT-Kompatibilität	99
7	Zusammenfassung und Ausblick	104
	Symbol- und Abkürzungsverzeichnis	108
	Literatur	113
	Lebenslauf	129

1 Einleitung

Der Einsatz von Mikrowellentechnik eröffnet neue Behandlungsoptionen sowie diagnostische Werkzeuge für die Medizin. Das elektromagnetische Feld mit Frequenzen im Mikrowellenbereich zwischen 300 MHz und 300 GHz interagiert kontaktlos und nicht-destruktiv mit organischem Gewebe, wodurch Informationen über den Gewebetypen und dessen Konstitution erfasst werden können. Zudem erlaubt diese Interaktion die Detektion von physiologischen Veränderungen, beispielsweise durch eine Tumorerkrankung. Aber auch im Bereich der Therapie finden Mikrowellen vermehrt Anwendung. Durch die technologischen Fortschritte in der Kommunikationsbranche können kompakte und kostengünstige Mikrowellenmessgeräte realisiert werden, die auch außerhalb von Messlaboratorien, beispielsweise in einem klinischen Umfeld genutzt werden können. Die hochfrequente Anregung von biologischem Gewebe durch Mikrowellen führt zu einer Erwärmung bis hin zur Zerstörung des Gewebes. Schon Hippocrates sagte, „wenn ein Tumor nicht herausgeschnitten werden könne, dann solle er verbrannt werden und wenn er nicht verbrannt werden könne, dann sei er unheilbar“[GC11]. Bei der Mikrowellena-blation (MWA) wird genau dieses Phänomen genutzt, um Tumore durch Hitze zu zerstören. Diese Behandlungsoption findet Anwendung bei Patienten mit Tumoren, die kleiner als 5 cm im Durchmesser sind. Während des Eingriffs wird ein nadel-förmiger Applikator in den Patienten eingeführt und zu dem anvisiertem Tumor geleitet. Durch die Interaktion des eingebrachten elektromagnetischen Felds mit dem umliegenden Gewebe entstehen zytotoxische Temperaturen in dem anvisierten Tumor von 60 °C bis 100 °C. Dadurch ist eine effektive Zerstörung des Tumors, bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes, möglich. Auch, wenn die chir-urgische Resektion von Tumoren noch immer die Goldstandard Therapie von vielen soliden Tumoren wie beispielsweise in der Leber darstellt, ist die Anzahl inopera-bler Fälle groß. Beispielsweise, wenn der Tumor in einer schwer erreichbaren oder kritischen Region, in der Nähe eines großen Blutgefäßes, des Organs gewachsen ist. Für diese Fälle sind minimal-invasive Behandlungsoptionen effektive Alternativen. Die Vorteile liegen in der viel kürzeren Behandlungszeit sowie einer schnelleren Heilung und geringeren Risiken für Infektionen.

Die Einstellung der Leistung und Zeit für die Ablationstherapie sind in Tabellen

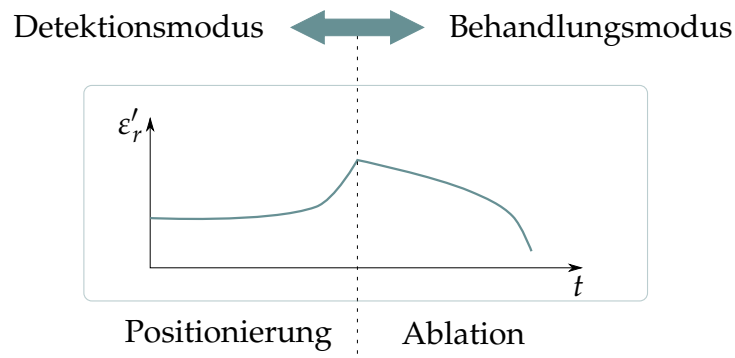


Abbildung 1.1: Funktionsweise des Dual-Mode Konzepts, wobei Änderungen der relativen Permittivität vor und während einer Ablation Aufschluss über die Positionierung des Applikators und Gewebeveränderungen durch die Erwärmung geben.

von den Herstellern der jeweiligen Sonden zusammengefasst und basieren auf klinischen Studien von ex-vivo und/oder in-vivo Experimenten. Diese Daten sind nicht standardisiert und geben kein Aufschluss über die patienten-spezifischen Eigenschaften während der Ablation [Lop+17]. So ist die Größe der Ablationszone stark abhängig von der individuellen körperlichen Konstitution des Patienten in Bezug auf die Perfusion und den Metabolismus. Weiterhin ist kein Werkzeug für eine Echtzeit Temperatur Bestimmung während der Ablation zur Überwachung der Behandlung verfügbar. Daraus folgt, dass der Erfolg der MWA stark von der Erfahrung des behandelnden interventionellen Radiologen abhängt. Aus dem Grund ist die Nachfrage nach einer Überwachung der Behandlung in Echtzeit groß. Zur Zeit wird der MWA Eingriff in den meisten Fällen unter Computer-Tomographie (CT)- oder Ultraschall (US)-Bildgebung durchgeführt. Zur Schonung des gesunden Gewebes außerhalb des Tumors und, um die Koagulation des gesamten Tumors sicherzustellen, ist die Platzierung des Applikators im Zentrum des Tumors besonders wichtig. Für die CT-basierte Detektion des Verlaufs der Positionierung werden regelmäßig Aufnahmen gemacht, die eine hohe Strahlenbelastung für den Patienten und das klinische Personal bedeutet. Außerdem weist das CT einen geringen Weichteilkontrast auf, wodurch die genaue Abgrenzung des Tumors, von gesundem Gewebe, in weichen Organen erschwert wird. Aus diesen Gründen würde die Prozedur unter Magnetresonanztomographie (MRT)- Bildgebung viele Vorteile bieten. Das strahlungsfreie Bildgebungsverfahren bietet eine hohe Bildqualität von weichen Organen, welche am häufigsten ablatiert werden. Zudem bietet das in der Forschung befindliche Verfahren der MRT-Thermometrie die Möglichkeit den Temperaturverlauf während der Therapie darzustellen.

In dieser Arbeit wird die Nachfrage nach zukunftsweisenden Lösungen für ein innovatives MWA-System adressiert, um den zu behandelnden Tumor genau zu lokalisieren und somit die Positionierung des Applikators im Zentrum des Tumors zu vereinfachen. Dabei wird die Mikrowellentechnik neben dem Einsatz zur Therapie auch zur Diagnose eingesetzt. Durch die Integration von Mikrowellensensorik in einem MWA-Applikator wird die Detektion von Abnormalitäten im direkten Umfeld des Applikators ermöglicht. Zudem wird bei der Entwicklung die MRT-Kompatibilität adressiert, sodass die oben genannten Vorteile für eine optimale Positionierung des Applikators genutzt werden können. Während der Behandlung ermöglicht die Mikrowellensensorik die Erfassung von Veränderungen des Gewebezustands und liefert somit ein erstes Feedback über den Therapieverlauf für den behandelnden Radiologen. Dieser Ansatz wird im weiteren Verlauf der Arbeit als „Dual-Mode“ Konzept bezeichnet. Der Applikator weist durch die zusätzliche Sensorintegration zwei Operationsmodi auf. Erstens, den Detektionsmodus zur Erkennung von tumorösem Gewebe und zweitens, den Behandlungsmodus, wobei durch die Einbringung eines Signals mit hoher Leistung das umliegende Gewebe abladiert wird. Die Veränderung der dielektrischen Eigenschaften von Gewebe geben Rückschlüsse auf den Zustand und die Temperatur des Tumors. Wie in Abbildung 1.1 dargestellt, ist ein Anstieg der dielektrischen Eigenschaften zu erkennen, sobald der Applikator von tumorösem Gewebe umgeben ist. Darauf folgt die Aktivierung des Behandlungsmodus, wobei durch die Temperaturerhöhung des Gewebes die dielektrischen Eigenschaften sinken bis hin zu einem starken Abfall, sobald die Karbonisierung eintritt.

Bislang gibt es nur wenige Ansätze, die mithilfe der Detektion von Änderungen der dielektrischen Eigenschaften des Gewebes den Behandlungsverlauf der MWA darstellen. In der Arbeit von Bucci et al. [Buc+16] wurde mittels Mikrowellentomographie mit Antennen außerhalb des Körpers die Veränderungen der elektromagnetischen Eigenschaften des Gewebes detektiert, die auf die Temperaturveränderung während der Behandlung zurückzuführen sind. Ein weiterer Ansatz, in dem die dielektrischen Unterschiede zwischen tumorösem, normalem und abladiertem Gewebe genutzt werden, ist in [Wan+09] gegeben. Die Methode basiert auf der Auswertung des breitbandigen Reflektionssignals des MWA-Applikators im Zeitbereich. Bei einer Grenze zwischen tumorösem und normalem Gewebe führt die dielektrische Diskontinuität zu einer Teilreflektion der sich im Gewebe ausbreitenden elektromagnetischen Welle. Aus der resultierenden Zeitverzögerung des Signals kann die Distanz zwischen dem Applikator und der Tumor-Normal Gewebegrenze berechnet werden. Für dieses Verfahren ist a-priori Wissen über die dielektrischen Eigenschaften des um den Applikator liegenden Gewebes notwendig. Daher wurde von der selben Gruppe eine Methode vorgestellt, um dieses a-priori Wissen zu

erlangen, indem eine rationale Funktion zwischen der Admittanz des Applikators abhängig von der umliegenden komplexen Permittivität des Gewebes aufgestellt wurde [WB12].

Im Rahmen dieser Arbeit werden zwei Ansätze zur Detektion von Permittivitätsänderungen während der Ablation verfolgt. Zum Einen wurde die Arbeit von Frau Dr.-Ing. Margarita Puentes weitergeführt, in der Resonatorarrays als Dual-Mode Applikatoren vorgestellt wurden [Pue14]. Durch die Veränderung der dielektrischen Eigenschaften um das Resonatorarray herum, kann eine Resonanzfrequenzverschiebung detektiert werden. Zudem führt die Erhöhung der Signalleistung bei der verschobenen Resonanzfrequenz zu der Erwärmung des umliegenden Gewebes. Vorige Labormuster wiesen eine Größe von mehreren Zentimetern auf und waren aufgrund der genutzten Materialien, der Geometrie und des Aufbaus nicht für den Einsatz als minimal-invasives Werkzeug geeignet. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das Resonator-basierte Dual-Mode Konzept, unter Beachtung der geforderten minimalen Abmessung für ein minimal-invasives Operationswerkzeug zu realisieren. Eine besondere Herausforderung dabei ist es, die planaren Resonatorstrukturen in eine nadelähnliche Form zu bringen und gleichzeitig eine stabile elektrische Verbindung zur Anregung der Resonatoren herzustellen. Als Weiterentwicklung zum Resonator-basierten Konzept wird ein zweiter Ansatz zur Detektion von Permittivitätsänderungen untersucht. Dabei wird ein koaxialer Slot-Applikator entwickelt, der eine effiziente Absorption von dem eingebrachten elektromagnetischen Feld in das umliegende Gewebe aufweist. Die Integration eines solchen Applikators hin zu einem nadelförmigen Operationswerkzeug ist somit wesentlich vereinfacht. Durch die Anwendung einer dedizierten Kalibrierung des koaxialen Applikators, wird die Bestimmung der dielektrischen Eigenschaften des umliegenden Gewebes mittels einer bilinearen Transformation der gemessenen Reflektionskoeffizienten ermöglicht. Im Rahmen dieser Arbeit werden dazu verschiedene, teils MRT-kompatible, Demonstratoren entwickelt und die Eigenschaften des Detektions- sowie Behandlungsmodus ausgewertet.

Parallel zur Entwicklung der Dual-Mode Applikatoren wurde in dieser Arbeit eine klinische Studie zur Bestimmung des patienten-spezifischen dielektrischen Kontrasts von frisch resizierten humanen Leberproben im Frequenzbereich von 500 MHz bis 26,5 GHz durchgeführt. Die Kenntnis der Permittivitätsunterschiede zwischen dem gesundem Gewebe und dem darin gewachsenen Tumor ist essentiell für die Auslegung der Dual-Mode Applikatoren und wurde nach meinem Wissen in keiner Arbeit zuvor veröffentlicht.

Gliederung

In Kapitel 2 werden die grundlegenden Effekte von elektromagnetischen Feldern auf biologisches Gewebe erläutert. Dazu gehört die elektromagnetische Wellenausbreitung in verlustbehafteten Materialien, zu denen biologisches Gewebe gehört. Zudem wird eine Einführung der relativen Permittivität im Allgemeinen gegeben und im Speziellen auf die dielektrischen Eigenschaften von menschlichen Organen eingegangen. Darauf basierend wird die Eindringtiefe der Mikrowelle und die Wärmeausbreitung im Gewebe erläutert. Das Kapitel 3 beschäftigt sich mit dem aktuellen Stand der Forschung zur thermischen Ablationstherapie sowie im Detail zur Mikrowellenablation. Dabei werden verschiedene Applikatorgeometrien vorgestellt, mögliche Operationsfrequenzen diskutiert sowie auf aktuelle Ansätze zur Behandlungsplanung und Überwachung während der Ablation eingegangen. Ein wichtiger Baustein zur Entwicklung der Dual-Mode Applikatoren bildet ein realitätsnahes Simulationsmodell, welches ebenfalls in diesem Kapitel vorgestellt wird. Im darauffolgenden Kapitel 4 werden der Ablauf und die Ergebnisse der klinischen Studie zur Bestimmung des patienten-spezifischen dielektrischen Kontrasts von menschlichen *ex-vivo* Lebergewebeproben erläutert. In der Auswertung werden sowohl die beiden Frequenzpunkte 2,45 GHz und 5,8 GHz als mögliche Operationsfrequenzen näher betrachtet, als auch eine breitbandige Analyse von 500 MHz bis 26,5 GHz gegeben. Kapitel 5 beschäftigt sich mit der Realisierung des Dual-Mode Konzepts basierend auf planaren Resonatorstrukturen. Dabei werden zunächst die theoretischen Grundlagen der Ringresonatoren dargestellt und deren Eigenschaften für den Einsatz im minimal-invasiven Operationswerkzeug herausgearbeitet. Darauf folgt die Darstellung der Entwicklungen verschiedener Labordemonstratoren, welche sowohl simulativ als auch messtechnisch ausgewertet wurden. Das Kapitel 6 behandelt den Koaxial-Slot-Applikator Ansatz zur Realisierung von Dual-Mode Applikatoren. Neben der Entwicklung von koaxialen Slotantennen, wird in diesem Kapitel die dedizierte Kalibrierung zur Bestimmung von dielektrischen Eigenschaften des umliegenden Gewebes hergeleitet und deren Anwendung dargestellt. Zudem werden die Messergebnisse der Ablation mit dem Dual-Mode Applikator in *ex-vivo*- Lebergewebe unter Laborbedingungen als auch im MRT präsentiert.

2 Biologische Effekte durch Elektromagnetische Felder

In den vergangenen Jahrzehnten ist die Verbreitung von elektromagnetischer Strahlung in der Umgebung angestiegen. Dies ist vor allem auf den stark wachsenden Bereich der drahtlosen Kommunikation zurückzuführen. Dabei ist sowohl ein Zuwachs der Feldstärken als auch der Verwendung eines größeren Frequenzspektrums zu verzeichnen. Im Rahmen dieser Entwicklungen fanden zahlreiche Untersuchungen zum Einfluss von elektromagnetischer Strahlung auf den menschlichen Organismus statt. Für die Kommunikationstechnologie sind die verwendeten maximalen Leistungen geregelt, um einen Einfluss auf den menschlichen Organismus zu verhindern. Anders ist die Situation beim Einsatz von elektromagnetischen Feldern für therapeutische und diagnostische Zwecke, wo genau dieser Einfluss genutzt werden soll. Um das Potential von elektromagnetischer Strahlung optimal ausschöpfen zu können, ist ein grundsätzliches Verständnis über die Auswirkung von Mikrowellen auf den menschlichen Organismus wichtig. Speziell das Verständnis der Interaktion von elektromagnetischen Feldern und biologischem Gewebe ist von großem Interesse, um potentiellen Gesundheitsrisiken vorzubeugen und die Funktionalität neuer Geräte zu verbessern. Für die Untersuchung der Interaktion zwischen biologischem Gewebe und elektromagnetischer Strahlung, bringt die Durchführung von Experimenten Erkenntnisse über spezifische Effekte. Dabei wird



Abbildung 2.1: Verschiedene Arten von Experimenten zur Untersuchung von Zellen und Gewebe.

zwischen verschiedenen Arten von Experimenten unterschieden, gemäß Abbildung 2.1. *In-vitro* bedeutet im Glas und beschreibt Versuche bei denen biologische Zellen in Petrischalen elektromagnetischer Feldeinstrahlung ausgesetzt werden, um bestimmte Reaktionen auf Zellebene nachzuweisen. Bei *ex-vivo*-, außerhalb des Lebenden, sowie *in-vivo*, im Lebenden, dagegen werden Studien mit Gewebe von Mensch und/oder Tier durchgeführt.

In diesem Kapitel werden zunächst die grundlegenden physikalischen Gesetze der elektromagnetischen Feldausbreitung in Materie und speziell in biologischem Material vorgestellt. Dafür werden die dielektrischen Eigenschaften von Gewebe im Mikrowellenbereich erläutert und darauf basierend die Eindringtiefe von elektromagnetischen Feldern in organischem Material hergeleitet. Abschließend werden die verschiedenen Effekte der Wärmeausbreitung in Gewebe dargestellt. Die Erkenntnisse dienen als Grundlage für die Auslegung der Dual-Mode Applikatoren für die Mikrowellenablation.

2.1 Frequenzabhängigkeit der Permittivität von biologischem Gewebe

Elektromagnetische Felder sind aus zeitlich und räumlich veränderlichen elektrischen und magnetischen Feldern zusammengesetzt. Die Beziehung zwischen den elektrischen und magnetischen Feldern in Materie wurde im Jahr 1904 von James Clerk Maxwell formuliert. Die Lösung der sogenannten Maxwell-Gleichungen mit passenden Randbedingungen beschreibt das Verhalten der elektrischen und magnetischen Felder in einem Material mit bestimmten Eigenschaften. Die integrale Form der Gleichungen ist durch folgende Ausdrücke gegeben [Lin12]

$$\oint \mathbf{E} \cdot d\mathbf{l} = - \int_s \frac{\delta \mathbf{B}}{\delta t} \cdot d\mathbf{s} \quad (2.1)$$

$$\oint \mathbf{H} \cdot d\mathbf{l} = \int_s \left[\mathbf{J} + \frac{\delta \mathbf{D}}{\delta t} \right] \cdot d\mathbf{s} \quad (2.2)$$

$$\oint \mathbf{D} \cdot d\mathbf{s} = \int_v \rho dv \quad (2.3)$$

$$\oint \mathbf{B} \cdot d\mathbf{s} = 0, \quad (2.4)$$

wobei \mathbf{E} der elektrischen Feldstärke, \mathbf{H} der magnetischen Feldstärke, \mathbf{D} , der elektrischen Flussdichte, \mathbf{B} der magnetischen Flussdichte, \mathbf{J} der Strömungsdichte, ρ der elektrischen Ladungsdichte entspricht. Die Parameter v und s beschreiben jeweils das Volumen und die Oberfläche des Integrals. Gleichung (2.1), auch bekannt als Faraday'sches Gesetz beschreibt den Effekt, dass durch ein zeitabhängiges magnetisches Feld ein elektrisches Feld induziert wird. Das Ampere-Maxwell Gesetz, Gleichung (2.2), impliziert, dass ein magnetisches Feld nur durch einen Stromfluss oder Bewegungen von elektrischen Ladungen entsteht. Gleichungen (2.3) und (2.4) sind bekannt als Gauß'sches Gesetz für elektrische und magnetische Felder. Sie beschreiben, dass der elektrische Fluss durch eine geschlossene Oberfläche der Ladung in dem Volumen, welches von der Oberfläche eingeschlossen wird, entspricht und, dass die magnetischen Strömungslinien immer geschlossene Umläufe darstellen. Zur Verknüpfung des elektrischen Felds \mathbf{E} mit der elektrischen Flussdichte \mathbf{D} , des magnetischen Felds \mathbf{H} mit der magnetischen Flussdichte \mathbf{B} und der elektrischen Stromdichte \mathbf{J} mit dem elektrischen Feld \mathbf{E} wurden unter Einbezug der Permittivität ϵ , der Permeabilität μ und der elektrischen Leitfähigkeit σ die drei Stoffgleichungen für ruhende, lineare und isotrope Materialien formuliert:

$$\mathbf{D} = \epsilon \mathbf{E} \quad (2.5)$$

$$\mathbf{B} = \mu \mathbf{H} \quad (2.6)$$

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E} \quad (2.7)$$

Die Permittivität und die Permeabilität im Vakuum sind definiert als

$$\epsilon_0 = 8.854 \cdot 10^{-12} \text{ F/m} \quad (2.8)$$

$$\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ H/m.} \quad (2.9)$$

Die elektrische Leitfähigkeit im Vakuum ist $\sigma = 0$. Die Permittivität und Permeabilität von allen weiteren linearen, isotropen und homogenen Materialien können durch die relative Permittivität und relative Permeabilität in Abhängigkeit von ϵ_0 und μ_0 als dimensionslose Faktoren beschrieben werden

$$\epsilon_r = \epsilon / \epsilon_0 \quad (2.10)$$

$$\mu_r = \mu / \mu_0. \quad (2.11)$$

Betrachtet man die Materialparameter von biologischem Gewebe, weist die relative Permittivität ϵ_r eine charakteristische Abhängigkeit von der Frequenz sowie der Gewebeart auf. Die relative Permeabilität von biologischem Material dagegen ist nahezu konstant und kann für alle biologischen Gewebearten als 1 angenommen werden. Die Anregung von biologischem Material durch ein elektrisches Feld führt zu einer Polarisierung des Materials. Die polaren Moleküle im Gewebe, hauptsächlich Wassermoleküle richten sich nach dem elektrischen Feld aus, wodurch elektrische Dipolmomente entstehen. Dieses Phänomen wird durch die dielektrischen Eigenschaften des Materials charakterisiert. Bei biologischem Gewebe, als verlustbehaftetes Material, wird die Ausrichtung der Dipole an das angelegte elektrische Feld verzögert. Die relative Permittivität nimmt in diesem Fall eine komplexe Form an

$$\underline{\epsilon_r} = \epsilon'_r - j\epsilon''_r. \quad (2.12)$$

Der Realteil der relativen Permittivität entspricht der elektrischen Feldkonstanten ϵ_r aus Gleichung (2.10) und der Imaginärteil ist ein Maß für die dielektrischen Verluste des Materials. Die sogenannte dipolare Polarisation ist ein eher langsamer Prozess, welcher mathematisch durch die Debye-Gleichung erster Ordnung beschrieben werden kann [Deb29]. Die komplexe Permittivität ist durch die Zeitkonstante τ , nach der die Polarisation des Materials den Endwert erreicht, sowie durch die Parameter ϵ_∞ und ϵ_s , welche den Wert der Polarisierbarkeit für ein sehr hochfrequentes bzw. ein statisches Feld angeben, charakterisiert. Somit ergibt sich die mathematische Beschreibung nach Debye zu

$$\underline{\epsilon_r} = \epsilon_\infty + \frac{\epsilon_s - \epsilon_\infty}{1 + j\omega\tau}, \quad (2.13)$$

wobei $\omega = 2\pi f$ die Frequenz beschreibt. Die beschriebene dipolare Polarisation ist der dominante Effekt bei Wasser und somit auch bei biologischen Materialien deren Hauptbestandteil Wasser in gebundener und freier Form ist. Ein weiterer Effekt ist die Diffusion und der Drift von freien Ladungsträgern in einem konstanten Feld, welcher durch die Leitfähigkeit σ_s im statischen Feld beschrieben wird. Die folgende Erweiterung des Debye-Modells bezieht diesen Effekt mit ein, sodass sich folgende Gleichung erster Ordnung für die komplexe Permittivität ergibt:

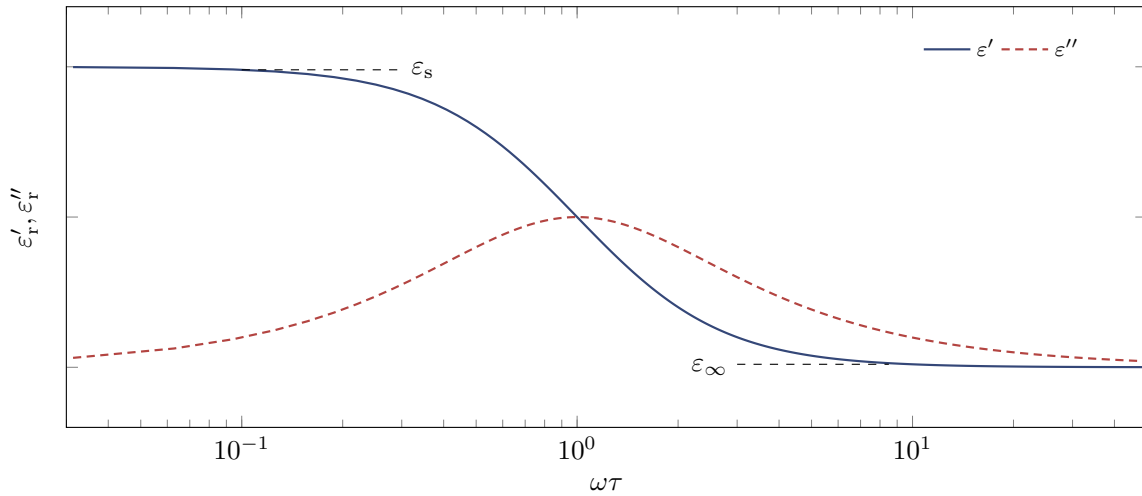


Abbildung 2.2: Relaxationseffekt der relativen Permittivität.

$$\underline{\varepsilon}_r = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + j\omega\tau} + \frac{\sigma_s}{j\omega\varepsilon_0}. \quad (2.14)$$

Die Aufspaltung der Gleichung (2.14) in Real- und Imaginärteil der komplexen Permittivität ergibt [PE96]:

$$\varepsilon'_r = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (2.15)$$

$$\varepsilon''_r = \frac{\sigma_s}{\omega} + \frac{(\varepsilon_s - \varepsilon_\infty)\omega\tau}{1 + (\omega\tau)^2}. \quad (2.16)$$

In Abbildung 2.2 ist der Frequenzgang des Real- und Imaginärteils der Permittivität gezeigt, welcher durch Debye's Gleichung (2.13) beschrieben wird. Die charakteristischen Werte der Relaxation ε_s und ε_∞ sowie die Relaxationszeit τ sind in dem Graphen dargestellt. Der Imaginärteil der Permittivität ist ungleich null, wenn der Realteil eine Änderung mit der Frequenz aufweist. Für die mathematische Beschreibung der komplexen Permittivität von reinem Wasser ist die Debye-Gleichung erster Ordnung geeignet. Nur wenig weitere reale Materialien weisen tatsächlich eine einzige Relaxation im gesamten Frequenzspektrum auf. Biologisches Gewebe besteht aus organischen Molekülen, wie beispielsweise Kohlenhydrate und Proteine, Ionen sowie Wasser in freier und auch gebundener Form. Durch diese komplexe

Zusammensetzung entstehen mehrere Relaxations-Prozesse mit unterschiedlichen Zeitkonstanten, welche mittels einer Debye-Gleichung N-ter Ordnung beschrieben werden können

$$\underline{\varepsilon}_r = \varepsilon_\infty + \sum_{n=1}^N \frac{\Delta\varepsilon_n}{1 + j\omega\tau_n} + \frac{\sigma_s}{j\omega\varepsilon_0}, \quad (2.17)$$

wobei $\Delta\varepsilon_n = \varepsilon_{s,n} - \varepsilon_{\infty,n}$ die Amplitude der jeweiligen n-ten Relaxation angibt. Ein weiteres sehr verbreitetes Model zur Beschreibung von dielektrischen Eigenschaften von biologischem Gewebe ist das Cole-Cole Model [CC41]. Durch die Erweiterung des empirischen Parameters α können sich überschneidende Relaxationen im Spektrum durch eine Verbreiterung der Dispersion dargestellt werden. Die Cole-Cole Gleichung ist gegeben durch:

$$\underline{\varepsilon}_r = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + (j\omega\tau)^{1-\alpha}} + \frac{\sigma_s}{j\omega\varepsilon_0}. \quad (2.18)$$

Dispersionsmechanismen in Gewebe

Die relative Permittivität von organischem Gewebe weist eine starke Frequenzabhängigkeit auf, wobei drei Hauptrelaxationen identifiziert werden können. Diese Dispersionen sind auf drei Mechanismen zurückzuführen und werden als α , β und γ -Dispersion bezeichnet. In Abbildung 2.3 sind die Positionen der drei Relaxationen im Frequenzspektrum dargestellt. Die Mittenfrequenzen der Relaxation der α -Dispersion liegt im Kilohertz-Bereich und weist sehr hohen Permittivitätswerte zwischen 10^5 und 10^6 auf. Diese hohen Werte sind auf Diffusions-Effekte von Gegenionen sowie Mechanismen der Zellmembran von biologischen Materialien zuzuschreiben. Darauf folgt die β -Dispersion bei Frequenzen von einigen hundert Kilohertz bis wenigen Megahertz. Der zugrunde liegende Prozess dahinter sind kapazitive Ladungen der Zellmembranen im Gewebe. Die γ -Dispersion tritt bei einer Relaxationsfrequenz von etwa 25 GHz auf, welche nahezu der von reinem Wasser entspricht. Dementsprechend ist dieser Effekt auf die bereits beschriebene dipolare Relaxation der Wassermoleküle im Gewebe zurückzuführen. Die γ -Dispersion liegt in dem für diese Arbeit relevanten Frequenzbereich.

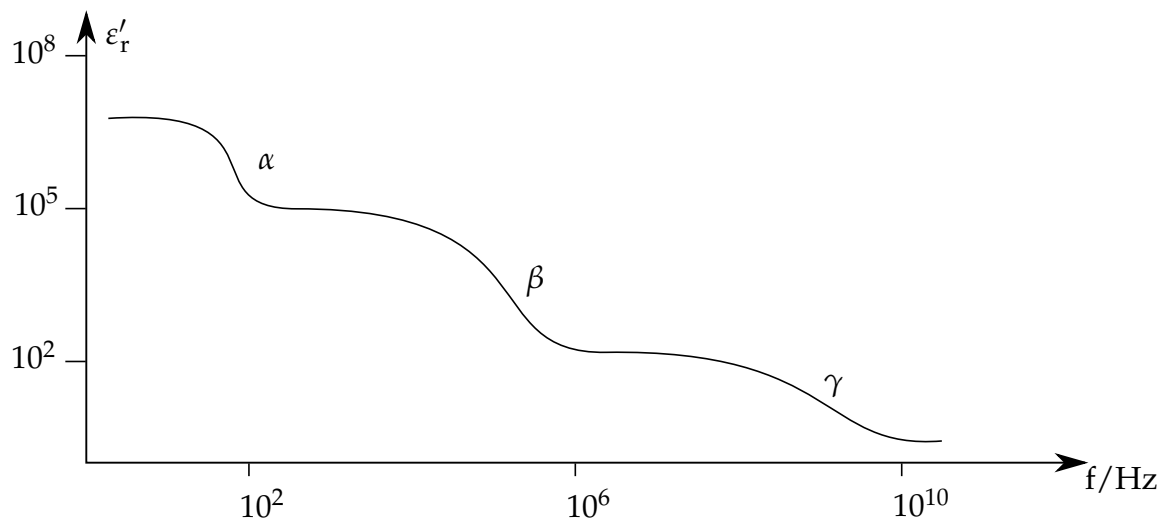


Abbildung 2.3: Dispersionsregionen von organischem Gewebe.

Permittivitätsspektren von Gewebe

Bereits in den 1950er Jahren wurden die dielektrischen Eigenschaften von Gewebe intensiv untersucht. In den Arbeiten von Schwan im Jahr 1957 wurden bereits Messdaten von elektrischen Eigenschaften verschiedener Gewebe bei sehr niedrigen Frequenzen (α -Dispersion) und im Radiofrequenzbereich (β -Dispersion) vorgestellt und die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen diskutiert [Sch57], [Sch65]. Eine Erweiterung der Messungen und Interpretation von dielektrischen Eigenschaften im Mikrowellenbereich wurden von Stuchly [Stu78] und Schwan und Foster gegeben [SF80]. Vor dem Hintergrund ein grundlegendes Modell für EM Dosimetrieberechnungen zu schaffen, wurden die Daten dieser und weiterer Studien von Gabriel et al. im Jahr 1996 in einem umfassenden Literaturüberblick zusammengefasst [GGC96]. Zudem wurden die Ergebnisse des Literaturüberblicks durch Messungen im Frequenzbereich zwischen 10 Hz und 20 GHz von nahezu jeder Gewebeart ergänzt [GLG96a]. Diese Messungen beinhalteten Daten von *ex-vivo* Gewebe von Tieren, hauptsächlich Schafen und Schweinen, sowie menschlichen Autopsieproben. *In-vivo* Messungen wurden von menschlicher Haut und der Zunge durchgeführt. In einer dritten Publikation der Gruppe um Gabriel et al. [GLG96b] wurden parametrische Modelle angewandt, um die umfassenden Messergebnisse in dem Frequenzbereich von 10 Hz bis 100 GHz darzustellen. Dafür wurde das Cole-Cole Model aus Gleichung (2.18) genutzt.

Generell lässt sich eine Abhängigkeit der dielektrischen Eigenschaften von biologischem Gewebe und deren Wassergehalt feststellen, aufgrund des dominierenden

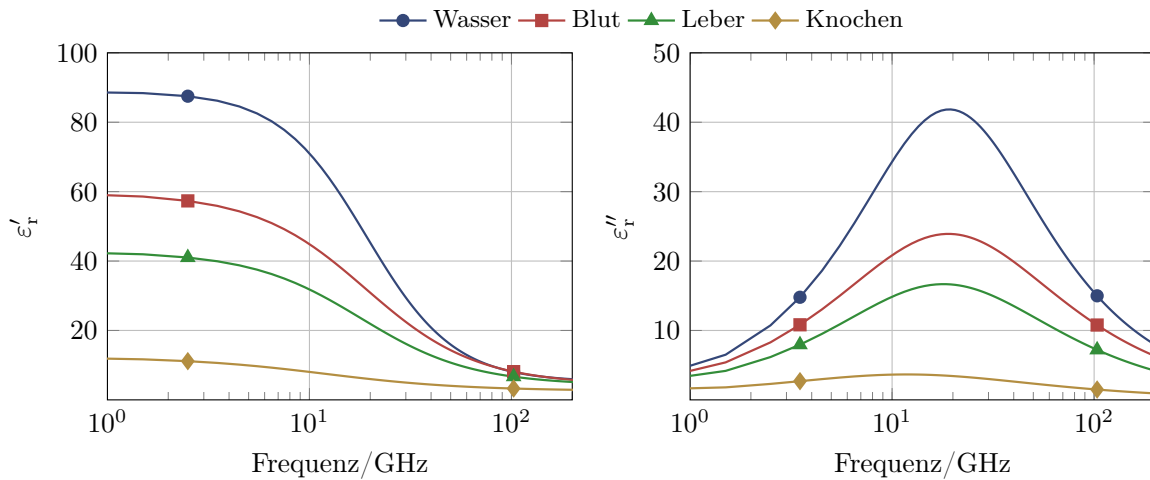


Abbildung 2.4: Relative Permittivität von Wasser und verschiedenen biologischem Gewebe nach Gleichung (2.18) unter Nutzung der Parameter in Tabelle 2.1 [GLG96b].

Tabelle 2.1: Cole-Cole Parameter von Wasser, Blut, Knochen und Leber

Material	ϵ_∞	ϵ_s	τ (ps)	α	σ_s
Wasser	4,9	88,2	6,2	0	-
Blut	4	60	8,38	0,1	0,7
Knochen (Kortex)	2,5	12,5	13,26	0,2	0,02
Leber	4	43	8,84	0,1	0,02

Polarisierungsmechanismus der Wassermoleküle bei Frequenzen oberhalb von wenigen hundert MHz. Die durchschnittliche Relaxationszeit τ für Gewebe ist größer als für reines Wasser, da die Rotationen der Moleküle durch die organische Umgebung eingeschränkt sind. Dieser Effekt ist vernachlässigbar bei Körperflüssigkeiten, da diese weniger organische Bestandteile aufweisen [GSS78]. Als Beispiel sind in Abbildung 2.4 die Permittivitätsspektren von Wasser im Vergleich zu Blut, Knochen mit einem Wassergehalt unter 20 % und Leber mit etwa 80 % Wassergehalt dargestellt. Die dazugehörigen Cole-Cole Parameter sind in Tabelle 2.1 gegeben.

2.2 Eindringtiefe von Elektromagnetischen Wellen in Gewebe

Die Eindringtiefe eines elektromagnetischen Felds ist allgemein definiert als Distanz δ , nach der die elektrische Feldamplitude \mathbf{E} auf den Wert $1/e$, also etwa 37 % des initialen Werts \mathbf{E}_0 abfällt. Die Amplitude des elektrischen Felds nimmt entlang der Ausbreitungsrichtung z exponentiell ab

$$\frac{|\mathbf{E}(z = \delta)|}{|\mathbf{E}_0|} = |e^{-j\omega \underline{k} \delta}| = \frac{1}{e}, \quad (2.19)$$

wobei \underline{k} die Ausbreitungskonstante ist, welche für verlustbehaftete Medien, so wie es Gewebe darstellt, eine komplexe Form annimmt.

$$\underline{k} = \beta - j\alpha = \omega \sqrt{\mu \underline{\epsilon}} \quad (2.20)$$

Die Auftrennung von (2.20) nach Real- und Imaginärteil ergibt die folgenden Ausdrücke für die Phasen- und Dämpfungskonstanten

$$\beta = \omega \sqrt{\frac{\mu \epsilon'}{2}} \sqrt{\sqrt{\left(\frac{\sigma_r}{\omega \epsilon'}\right)^2 + 1} + 1} \quad (2.21)$$

$$\alpha = \omega \sqrt{\frac{\mu \epsilon'}{2}} \sqrt{\sqrt{\left(\frac{\sigma_r}{\omega \epsilon'}\right)^2 + 1} - 1}, \quad (2.22)$$

wobei $\sigma_r = \omega \epsilon_0 \epsilon_r''$ die effektive Leitfähigkeit des Materials darstellt. Durch Einsetzen von Gleichung (2.20) in (2.19) unter Berücksichtigung von (2.21) und (2.22) ergibt sich die Eindringtiefe δ in verlustbehaftete Medien, wie organisches Gewebe zu

$$\delta = \frac{1}{\omega \sqrt{\frac{\mu \epsilon'}{2}} \sqrt{\sqrt{\left(\frac{\sigma_r}{\omega \epsilon'}\right)^2 + 1} - 1}}. \quad (2.23)$$

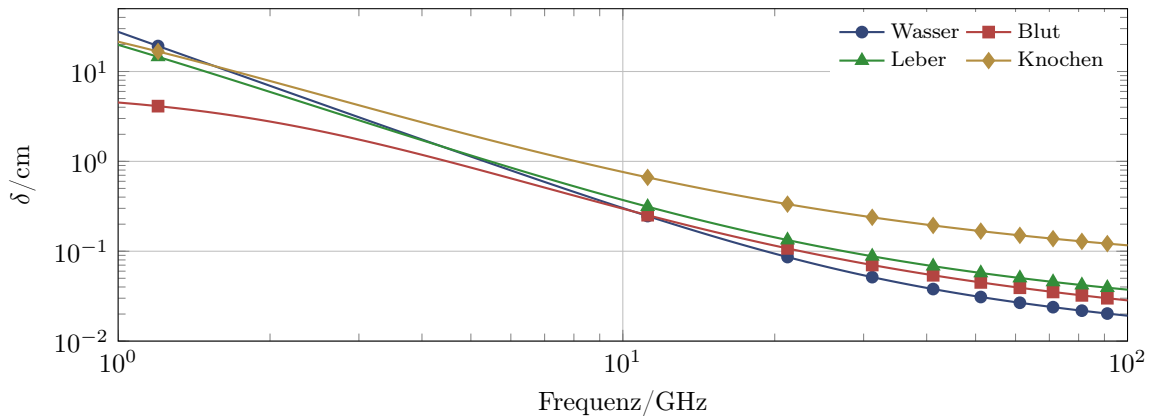


Abbildung 2.5: Eindringtiefe eines elektromagnetischen Felds in Wasser und verschiedenen Gewebetypen als Funktion der Frequenz.

Die Eindringtiefe ist antiproportional zu der Frequenz des propagierenden elektromagnetischen Felds. Somit sinkt die Eindringtiefe mit steigender Frequenz. In Abbildung 2.5 wird diese Relation für den Frequenzbereich zwischen 1 GHz und 100 GHz an den Beispielen von Wasser, Blut, Lebergewebe und Knochen mit den jeweiligen Permittivitätsspektren aus der Berechnung nach Gleichung 2.18 mit den Werten aus Tabelle 2.1 verdeutlicht. Auch hier wird eine Abhängigkeit der Eindringtiefe mit dem jeweiligen Wassergehalt des Gewebes deutlich. Je weniger Wasser die Gewebeart aufweist, desto höher ist die Eindringtiefe. Diese Erkenntnis ist bei der Entwicklung von neuen 5G Geräten relevant.

2.3 Wärmeausbreitung im Gewebe

Die Exposition von Gewebe durch elektromagnetische Felder im Mikrowellenbereich führt zu der ständigen Neuausrichtung der polaren Moleküle zu dem angelegten Feld. Die Ausrichtung der Moleküle ist wie im vorigen Abschnitt beschrieben ein zeitverzögerter Prozess mit der Relaxationszeit τ . Die Energie des elektromagnetischen Felds wird in dem verlustbehafteten Gewebe absorbiert, wodurch Wärme erzeugt wird. Der Zusammenhang der generierten Wärme Q_{EM} ist proportional zu dem Imaginärteil der relativen Permittivität des Materials und zum Quadrat der elektrischen Feldstärke

$$Q_{EM} = \frac{1}{2} \omega \varepsilon_0 \varepsilon_r'' |\mathbf{E}|^2. \quad (2.24)$$

Die Ausbreitung von Wärme in biologischem Gewebe ist ein komplexer Prozess. Die Gründe dafür liegen in der Inhomogenität des Materials, aufgrund von großen und kleinen Gefäßlaufbahnen, verschiedenartiger Geometrien von Organen sowie einer starken Temperaturabhängigkeit der Materialeigenschaften. Hinzu kommt bei lebenden Organismen die Anwesenheit von Thermoregulationsprozessen, wodurch auf Temperaturänderungen durch verstärkte Blutperfusion im Gewebe reagiert wird. Eine mathematische Darstellung der Wärmeverteilung in biologischem Gewebe wurde im Jahr 1948 von Pennes in seiner Arbeit über die quantitative Beschreibung von der thermischen Interaktion zwischen Gewebe und Blutperfusion veröffentlicht [Pen48]. Diese Beschreibung basiert auf Experimenten, in denen die radiale Temperaturverteilung im Unterarm von neun Personen gemessen wurde. Das daraus abgeleitete Model beschreibt die Effekte von Metabolismus und Blutperfusion auf das Energiegleichgewicht im Gewebe. Die resultierende „Bioheat“-Gleichung nach Pennes ist

$$\rho c \frac{\delta T}{\delta t} = \nabla \cdot k \nabla T + Q_P + Q_{EM} + Q_M, \quad (2.25)$$

wobei ρ der Dichte (kg/m^3), c der Wärmekapazität ($\text{J}/\text{kg}/\text{K}$), T der Temperatur (K), t der Zeit (s) und k der thermischen Leitfähigkeit ($\text{W}/\text{K}/\text{m}$) entspricht. Der linke Term der Gleichung (2.25) beschreibt die Temperaturanstiegsrate für ein bestimmtes Volumen des Gewebes. Der Term auf der rechten Seite der Gleichung kann in vier Teile aufgeteilt werden. Der erste Teil beschreibt die Auswirkung auf die Wärmeverteilung in dem betrachteten Volumen durch die thermische Leitfähigkeit k des Gewebes. Dazu werden die Temperaturquellen der Perfusion Q_P , aus elektromagnetischer Strahlung generierter Wärme Q_{EM} sowie der metabolischen Wärmeerzeugung Q_M addiert. Die Amplitude der metabolischen Wärmeerzeugung Q_M ist klein gegenüber den anderen Faktoren und somit vernachlässigbar. Die Perfusion Q_P beschreibt die Durchblutung von Gewebe auf mikro- und makrovaskulärer Ebene. Die mikrovaskuläre Ebene bezieht sich auf die Durchblutung von kleinen Gefäße im Gewebe, wohingegen die makrovaskuläre Ebene die Durchblutung großer Blutgefäße beschreibt. Die Perfusion kann als konvektiver Wärmeprozess gemäß folgender Gleichung beschrieben werden

$$Q_p = \varrho_b c_b w_b (T_b - T), \quad (2.26)$$

wobei w_b der Perfusionskoeffizient ist, also ein Maß wie viel Blutvolumen in einer bestimmten Zeit durch eine bestimmte Einheit des vaskulären Blutkreislaufsystems fließt. Wichtig ist zu beachten, dass die Perfusion eine Kühlung darstellt, sobald die Temperatur des betrachteten Volumens größer ist als die Temperatur des Blutkreislaufs. Somit fungieren die komplexen Blutlaufbahnen im lebenden Gewebe als Thermoregulatoren, indem ein Kühlungsprozess durch stärkere Durchblutung entsteht, sobald Gewebe erhitzt wird. Dieses Phänomen ist ein lebensnotwendiger Prozess, welcher neben der Thermoregulation auch zur Entzündungsbekämpfung im Körper dient und weiterhin abhängig von der körperlichen Aktivität, dem physiologischen Auslöser, dem Biorhythmus und den Umweltbedingungen ist [Mor12]. Weiterhin hat die Perfusion eine große Auswirkung auf die Größe und Form von Ablationszonen in der Nähe von großen Blutgefäßen und ist somit ein wichtiger Faktor für weitere Untersuchungen in dieser Arbeit.

3 Grundlegende Untersuchungen zu der Mikrowellenablation

Das Ziel der thermischen Ablation ist erkranktes Gewebe mittels Wärme oder Kälte zu zerstören. Eine weit verbreitete Anwendung der thermischen Ablation ist die Behandlung von Leberkrebs. Sie wurde bereits in mehreren nationalen und internationalen Leitlinien als ein potentiell kurativer Ansatz für die Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren aufgenommen [Onk; Stu18]. Als Energiequellen für die Wärmeerzeugung sind verschiedene Technologien im klinischen Einsatz. Neben der Mikrowellenablation (MWA) [MSM10; Vog+17b] zählen dazu die Radiofrequenzablation (RFA) [Liv+00; Gol01], Laser-induzierte Interstitiale Therapie (LITT) [Eic+01; Men+05] und Hochintensiv-Fokussierter Ultraschall (HIFU) [Ken05] mit dem gemeinsamen zugrunde liegenden Ziel das Tumorgewebe auf Temperaturen über 60 °C zu erwärmen, um einen irreversiblen Zelltod zu erreichen. Das Verfahren der thermischen Ablation ist, aufgrund der minimal-invasiven Vorgehensweise des Eingriffs, schonend gegenüber der klassischen Operation und somit eine vielversprechende Alternative für nicht-operationsfähige Patienten. Gleichzeitig können durch die Kombination von lokalen interventionellen Ansätzen neue multimodale Therapieansätze entwickelt werden, wie beispielsweise eine Verkleinerung des Tumors durch eine lokale Chemotherapie und anschließende thermische Ablation [Hou+16].

In diesem Kapitel werden zunächst die Grundlagen von thermischen Ablationsverfahren erläutert. Anschließend wird der Stand der Technik sowie die aktuellen Forschungsthemen der MWA dargestellt. Dies beinhaltet neben der Entwicklung der Applikatoren selbst, eine Betrachtungen der optimalen Operationsfrequenz sowie relevante Entwicklungen zur Behandlungsüberwachung. Abschließend wird ein Simulationsmodell für die akkurate Bestimmung der Ablations-Charakteristika wie Größe und Form der Läsion, vorgestellt. Dies ist für die Entwicklung und Evaluierung der Performanz von MWA-Systemen im Allgemeinen und im Speziellen für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung.

3.1 Thermische Ablationsverfahren

Bei der RFA wird ein hochfrequenter Wechselstrom von 200-500 kHz appliziert. Dieser führt im Gewebe zu Ionenbewegungen, welche durch Reibung die gewünschte Hitze erzeugen. Die Ablationszeit beträgt meist 20-40 Minuten [Vog+13]. Bei der RFA werden mindestens zwei Elektroden verwendet zwischen denen ein Stromfluss im anvisierten Tumor plus Sicherheitssaum entsteht. Wie in Abbildung 3.1 (a) dargestellt, können die Elektroden im Gewebe aufgespannt werden, um eine hohe Stromdichte in einem möglichst großen Bereich zu erreichen [Bra11b]. Die LITT basiert auf der Einbringung von Laserenergie über Lichtwellenleiter, die direkt in das Tumorgewebe eingebracht werden, siehe Abbildung 3.1 (b). Durch die geringen Eindringtiefen der Laserenergie in das Gewebe, wird lediglich eine kleine Zone von etwa 1 cm um den Applikator herum aktiv erhitzt. Daher kann die Einbringung mehrerer Applikatoren für die Ablation eines Tumors notwendig sein. Bei der Behandlung durch HIFU werden akustische Wellen mit Frequenzen zwischen 0,8 MHz bis 3,5 MHz und Energien, weit höher als die des diagnostischen Ultraschalls, in das Gewebe eingebracht. Analog zum Licht, kann der Ultraschall an einem bestimmten Punkt fokussiert werden. Somit können kleine Volumen im Gewebe sehr genau erhitzt werden. Die Ablation von klinisch relevanten Tumorgrößen wird durch mehrfache Fokussierung des Ultraschalls nebeneinander und übereinander im Tumorgebiet erreicht, wie in Abbildung 3.1 (c) dargestellt [Ken05]. Bei der MWA wird elektromagnetische Energie zumeist bei Frequenzen von 915 MHz oder 2,45 GHz mit Leistungen von 45 W bis 100 W im Gewebe absorbiert. Durch die im vorigen Kapitel beschriebenen Eigenschaften der Mikrowelle führt das eingebrachte elektromagnetische Feld zur Rotation der dipolaren Moleküle im Gewebe und somit wird Wärme erzeugt, Abbildung 3.1 (d). Mit ihrer kurzen Ablationszeit von etwa 10 Minuten, konstant höheren Temperaturen und größeren Ablationszonen bietet die MWA konzeptionelle Vorteile gegenüber der RFA und der LITT [Vog+14]. Zudem werden während der Ablation weniger intraprozedurale Schmerzen beobachtet.

3.2 Aktuelle Entwicklungen der Mikrowellenablationssysteme

Die MWA ist eine relativ neue Technologie und hat gegenüber den weiteren beschriebenen thermischen Therapien zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Vorteile sind größere Ablationszonen bei konstant höheren Temperaturen und eine kürzere Behandlungsdauer. In mehreren klinischen Studien wurde gezeigt, dass die

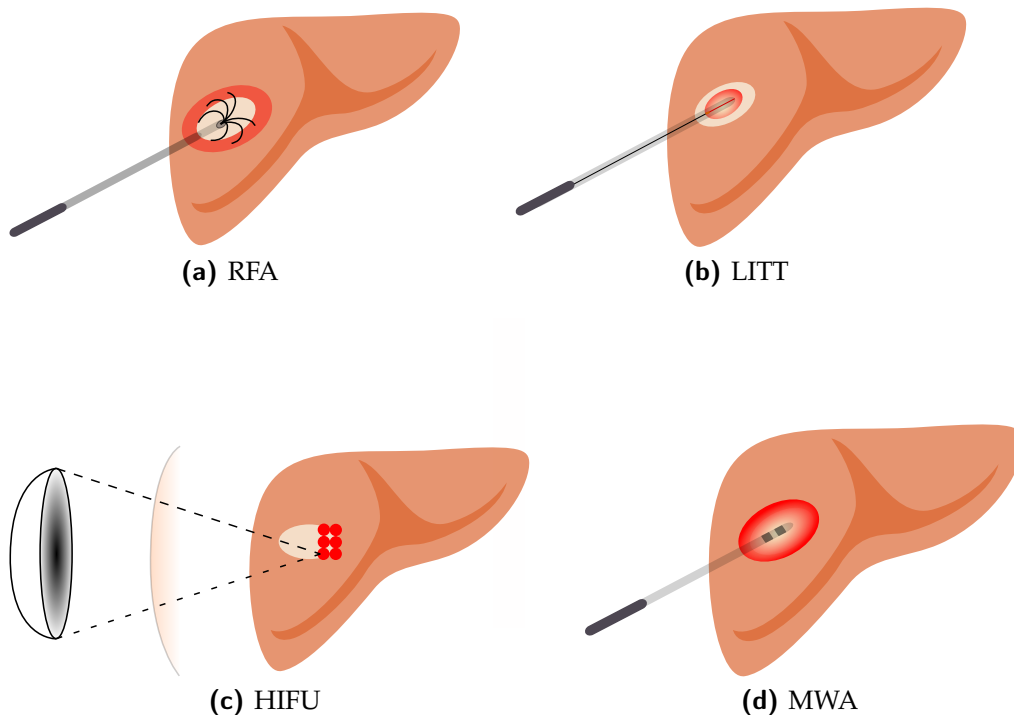


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der verschiedenen thermischen Ablationsverfahren, in denen durch die Generation von Hitze im Gewebe Tumore zerstört werden können.

MWA und die klassische Resektion vergleichbare Rezidivraten aufweisen [Shi+00]. Ein MWA-System besteht aus einem oder mehreren Applikatoren, einem Generator sowie ein beides verbindendes Koaxialkabel. Während der Behandlung wird der nadelförmige Applikator in dem anvisierten Tumor platziert und das umgebene Gewebe durch Einbringen von hoher Mikrowellenleistung erhitzt. Für eine präzise Tumorlokalisation und Kontrolle der Behandlung zur Vermeidung von zu großen oder zu kleinen Läsionen sind bildgebende Verfahren wie Ultraschall (US), Computer Tomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT), notwendig. Am häufigsten werden US und CT während der Ablation verwendet, aufgrund der weit verbreiteten Verfügbarkeit und der relativ geringen Kosten. Jedoch bieten beide Modalitäten Einschränkungen. Diese sind die geringe Übersicht und Bildqualität des US und ein schlechter Weichteilkontrast bei der CT, insbesondere, wenn kein Kontrastmitteln verabreicht wird. Zudem gibt es keine Möglichkeit die Temperatur in der Ablationszone während des Eingriffs zu kontrollieren, um somit Aufschluss über die Läsion zu erhalten. Die aufgeführten Nachteile des US und der

CT können das Risiko einer unvollständigen Ablation oder von Komplikationen erhöhen. Die MRT als bildgebendes Verfahren dagegen ermöglicht aufgrund ihres hohen Weichteilkontrastes (auch ohne Kontrastmittel) die zuverlässigste Visualisierung des Tumors und der umgebenden Anatomie sowie eine Echtzeit-Bildgebung multiplanarer Bildebenen. Insbesondere im Hinblick auf kleinere Tumore bietet hier das Ablationsverfahren unter MRT-Führung deutliche Vorteile gegenüber CT und US. Zudem ermöglicht die Magnetresonanz (MR)-Thermometrie ein aktuelles Forschungsgebiet der MRT-Technologie eine Beurteilung der Wärmeverteilung während des Eingriffs. Die Visualisierung der Temperatur ist ein wichtiger Bestandteil zur Therapieüberwachung und somit essentiell für die Verbesserung der Ablationstherapie. Nicht zuletzt kommt die MRT auch ohne ionisierende Strahlen aus, was dem Patienten und insbesondere dem interventionellen Radiologen zu Gute kommt. Als Hersteller der im klinischen Einsatz befindlichen MWA-Systeme sind zu nennen: Medtronic, plc (Systeme: EmprintTM und EvidentTM), AngioDynamics Inc. (System: Solero), Ethicon US, LLC (System: NEUWAVETM), Symple Surgical, Inc. (System: GRIZZLYTM), Mima-Pro Scientific, Inc. (System: MimaProTM), MedWaves, Inc. (System: AveCureTM) und Emblation Microwave LTD (System: MSYS245). Die überwiegende Anzahl der genannten Systeme sind nicht für den Einsatz im MRT geeignet. Lediglich das System AveCureTM von MedWaves ermöglicht die Behandlung im MRT. Jedoch gibt die Verwendung des Systems keinen Rückschluss auf den Behandlungserfolg während der Ablation. Die MRT Kompatibilität von MWA-Applikatoren ist somit für die Entwicklung zukünftiger MWA-Systeme von besonderer Bedeutung. In weiteren aktuellen Forschungen zur Verbesserung von MWA-Systemen werden vor allem die Optimierung der MWA-Applikatoren, hinsichtlich innovativer Geometrien und höheren Operationsfrequenzen, adressiert. Darüberhinaus gehen neuste Entwicklungen auf dem Gebiet in Richtung der Etablierung von Werkzeugen zur Behandlungsplanung und Überwachung der Ablationszone in Echtzeit. Durch diese Fortschritte für die Vorbereitung der Durchführung und die Überwachung während der Ablation, könnte die Zuverlässigkeit des Verfahrens dahingehend erhöht werden, dass der Tumor ganzheitlich zerstört wird. Dies führt potentiell zu einem rezidivfreien Weiterleben und einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens des Patienten.

3.2.1 Applikatorantennen

Im Laufe der Jahre wurde eine große Anzahl von verschiedenen MWA-Applikatortypen in der Literatur vorgestellt. Die Struktur des Applikators basiert meist auf einer koaxialen oder triaxialen Antenne, wobei der aktive Teil die Spitze des Applikators

darstellt. Die verschiedenen Antennentypen können in die folgenden Gruppen unterteilt werden [Lin+07]: Monopole, Dipole, Koaxial-Sleeve Antennen, Cap-Choke-Antennen, Koaxial-Slotantennen und Spiralantennen. Eine schematische Darstellung dieser Antennentypen ist in Abbildung 3.2 gegeben. Die einfachste Form von Monopol- und Dipol-Antennen weisen einen Reflektionskoeffizienten auf, der abhängig von der Eindringtiefe des Applikators in das Gewebe ist [TI89; Cam+96; HRL91]. Aufgrund der Asymmetrie von koaxialen Strukturen, kann ein Strom entlang der äußeren Oberfläche des Außenleiters fließen. Dies führt zum Einen zu Herausforderungen bei der Anpassung der Antenne, welche sich mit der Eindringtiefe des Applikators ins Gewebe verändert. Zum Anderen kann der rücklaufende Strom zu Verbrennungen von gesundem Gewebe entlang der Applikator-Trajektorie führen. Um diese Effekte zu vermeiden wurden Koaxial-Sleeve- und Cap-Choke Antennen vorgestellt [Yan+06; Cav+11]. Die zusätzlichen Elemente bewirken einen Leerlauf des reflektierten Signals, welches einen Strom entlang des Außenleiters des Applikators induziert. Ein weiterer Vorteil dieser Strukturen ist, dass sich durch diese Begrenzung der Signalausbreitung die absorbierte Leistungsverteilung mehr um die aktive Länge des Applikators konzentriert, wodurch Ablationszonen hin zu einer sphärischen Form erreicht werden können. Diese Form wird den länglich ausgedehnten Läsionen vorgezogen, aufgrund der vornehmlich auch sphärisch ausgebildeten Tumore, die beispielsweise in der Leber vorkommen. So kann weitestmöglich gesundes Gewebe verschont werden. Ein Nachteil der weiterentwickelten Strukturen ist, dass durch die Ergänzung eines Chokes oder Sleeves, die radiale Dimension des Applikators vergrößert wird und dies zu einer höheren Invasion der Behandlung führt. Auch koaxiale Slotantennen weisen ohne Modifikation einen zurücklaufenden Strom auf. Bei diesen Strukturen kann dieser Effekt durch die Integration eines weiteren Slots vermieden werden. Die Spiralantennen finden weniger Einsatz in realen Systemen, aber wurden in der Literatur vielfach beschrieben.

3.2.2 Frequenzabhängigkeit der Läsion

Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, liegen die Operationsfrequenzen von kommerziellen MWA-Systemen vornehmlich bei 915 MHz und 2,45 GHz. Diese Frequenzen liegen in den sogenannten „Industrie, Wissenschaft, Medizin“ (engl. *Industrial, Scientific, Medical*) (ISM) Bändern und somit ist die Verfügbarkeit von kostengünstigen Mikrowellengeneratoren gegeben. Die Frage, ob bei diesen Frequenzen auch ein optimales Ergebnis der Ablation, hinsichtlich der Größe und Form der Läsion, erzielt werden kann, ist Teil aktueller Forschung. In [Luy+14] wurde eine systematische Studie vorgestellt, um die Machbarkeit von höheren Operationsfrequenzen für

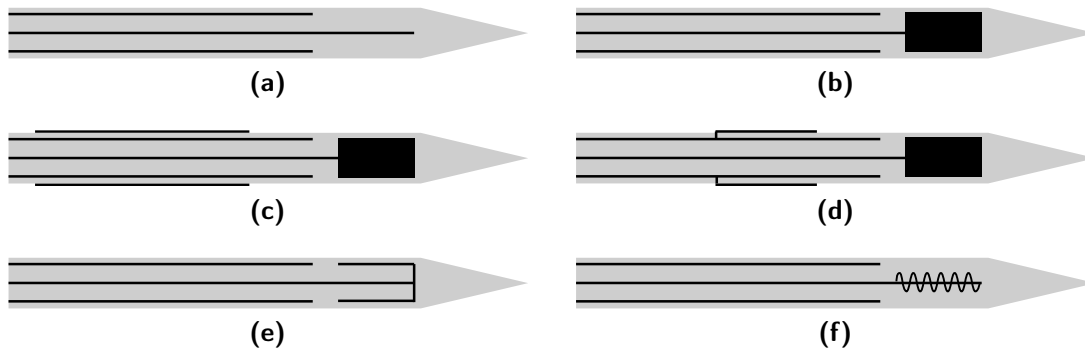


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung verschiedener MWA-Antennentypen. Die schwarze Farbe stellt die metallische Struktur dar und grau entspricht einem dielektrischen Isolator, wie beispielsweise Teflon: (a) Monopol, (b) Dipol, (c) Sleeve-Antenne, (d) Choke-Antenne, (e) Slotantenne und (f) Spiralantenne.

die Mikrowellenablation zu untersuchen. Ein Vergleich von numerischen Simulationen und Experimenten mit einem 1,9 GHz und einem 10 GHz Applikator führt zu ähnlichen Abmessungen der Ablationszone. Dieses Ergebnis konnte in [Saw+17] bestätigt werden, indem weitere Simulationen und Experimente im Frequenzbereich von 1,9 GHz bis 26 GHz durchgeführt wurden. Dabei konnten vergleichbare laterale Dimensionen der Läsion beobachtet werden. Vorteile von höheren Ablationsfrequenzen sind eine größere Flexibilität bei der Auslegung der Antennen, aufgrund der geringeren Wellenlängen und somit kleineren Abmessungen der Strukturen. Zudem wurden mehr sphärisch geformte Ablationszonen beobachtet, was der präferierten Form entspricht, um meist kugelförmig wachsende Tumore in der Leber vollständig zu abladiere. Des Weiteren wurde in der Arbeit von Hancock et al. ein MWA-Applikator Prototyp mit einer Operationsfrequenz von 14,5 GHz vorgestellt, der schnell und kontrollierbare Ablationszonen erzeugt [Han+07]. Dieser Prototyp wurde weiter entwickelt hin zu einer multifunktionalen Antenne mit einem integrierten Kanal zur Biopsie sowie einer Impedanzanpassungseinheit [Han+13]. Durch die kontinuierliche Anpassung der 14,5 GHz- Antenne, kann eine gleichmäßig sphärische Ablationszone mit einem maximalen Durchmesser von 38,8 mm bei einer Ablation mit einer Dauer von 180 s und einer relativ geringen Eingangsleistung von 50 W erreicht werden [Jon+12].

Der Einfluss der Frequenz auf das Ablationsgebiet lässt sich mathematisch durch die Gleichungen der Eindringtiefe (2.19) und der generierten Wärme durch Mikrowellenenergie (2.24) beschreiben. Wie im Abschnitt 2.2 erläutert, sinkt die Eindringtiefe des elektromagnetischen Felds mit steigender Frequenz. Im Vergleich zu niedrige-

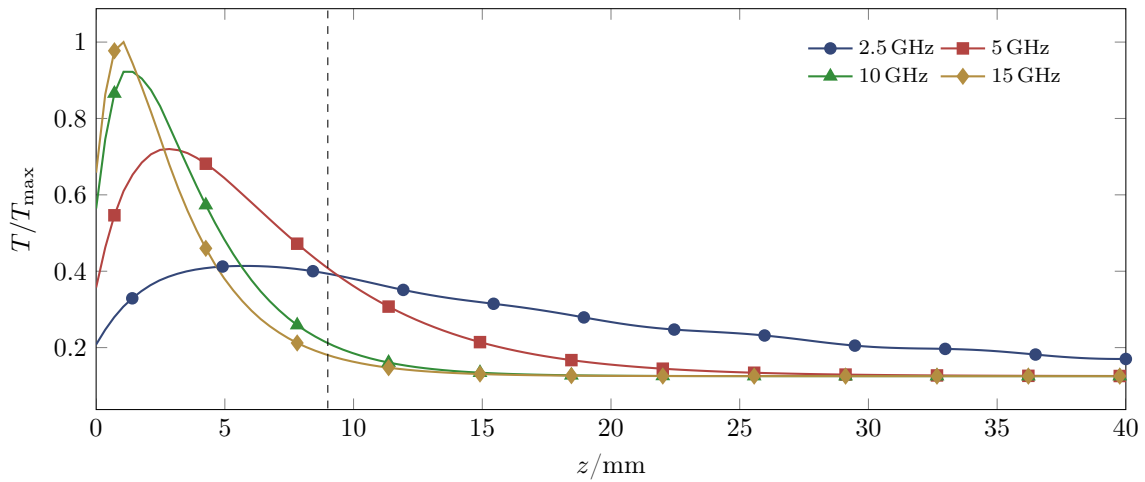


Abbildung 3.3: Simulierte Temperaturverteilung ($T_{\max} = 284^{\circ}\text{C}$) entlang der Ausbreitungsrichtung z einer ebenen Welle in Lebergewebe für verschiedene Frequenzen.

ren Frequenzen, verteilt sich die eingebrachte Energie auf ein kleineres Volumen, wodurch in diesem Bereich höhere Temperaturen erreicht werden. Um diese Relation darzustellen, wurden gekoppelte elektromagnetische und transiente thermische Simulationen von einem planaren Welleneinfall auf Lebergewebe durchgeführt. In Abbildung 3.3 sind die normierten Temperaturen entlang der Ausbreitungskonstante im Lebergewebe für die Frequenzen 2,5 GHz, 5 GHz, 10 GHz und 15 GHz dargestellt. Die Temperaturen wurden für die qualitative Darstellung mit der maximalen Temperatur $T_{\max} = 284^{\circ}\text{C}$ normalisiert, welche bei der Simulation bei 15 GHz erreicht wurde. In der transienten thermischen Simulation werden die Effekte durch die thermische Leitfähigkeit des Lebergewebes und die Perfusion bei dem simulierten Temperaturverlauf mit berücksichtigt. Die temperaturabhängigen Materialeigenschaften von Lebergewebe wurden für diese qualitative Darstellung nicht einbezogen. Aus dem Graphen geht ein Trade-off zwischen der maximalen Temperatur und der Größe der Ablationszone hervor. Zudem ist der Abfall der Temperatur bei höheren Frequenzen steiler, wodurch eine bessere Kontrolle der Ablationszone erreicht werden kann, um Schäden an gesundem Gewebe zu vermeiden. Klinisch relevante Ablationszonen müssen mindestens ein Volumen von 3 cm^3 aufweisen. Dies entspricht einer Tiefe der Läsion in z -Richtung von mindestens 9 mm unter der Annahme, dass das elektromagnetische Feld isotrop abgestrahlt werden würde. Wie in Abbildung 3.3 dargestellt, ist die maximale Temperatur an diesem Grenzwert bei der Operationsfrequenz von 5 GHz erreicht. Zudem weisen die Temperaturverläufe bei 2,5 GHz und 10 GHz ausreichend hohe Werte auf. Basierend

auf den Ergebnissen dieser Simulation, wurde für die weiteren Untersuchungen in dieser Arbeit der Frequenzbereich zwischen 2,5 GHz und 10 GHz identifiziert, um die Vorteile hinsichtlich Designflexibilität von höheren Ablationsfrequenzen zu nutzen und gleichzeitig für die klinische Relevanz vergleichbare Größen von Läsionen zu erzielen.

3.2.3 Behandlungsplanung und Monitoring während der Ablation

Die MWA-Behandlung ist weder national noch international standardisiert. Eine erfolgreiche Ablation, und deren Planung und Steuerung, ist bislang maßgeblich auf die persönliche Erfahrung des interventionellen Radiologen gestützt. Aktuell geben die Hersteller von zugelassenen MWA-Systemen lediglich Datenblätter mit Empfehlungen zu Leistung-Dauer-Protokollen für die Behandlung verschiedener Organe an, die auf *ex-vivo* und/oder *in-vivo* Messungen basieren. Diese Protokolle sind jedoch nicht standardisiert und geben keine Auskunft über die tatsächlich individuelle Größe der Läsion bei Patienten. Aus diesem Grund ist eine zuverlässige Bildgebungsmodalität essentiell für die genaue Positionierung des Applikators in der Mitte des Tumors sowie der Therapieüberwachung und Kontrolle der Behandlung. Neben der MRT als bildgebendes Verfahren, spielt die Mikrowellentechnologie für zukünftigen Entwicklungen der Behandlungsplanung und des Monitorings eine große Rolle. Durch die Detektion von den Änderungen der dielektrischen und thermischen Eigenschaften des Gewebes kann der interventionelle Radiologe bei der Therapieplanung und -steuerung unterstützt werden, um die MWA zu optimieren. Aus dem Grund befassen sich neuere Forschungen mit der Charakterisierung dielektrischer, thermischer und physikalischer Eigenschaften von Gewebe im Hinblick auf deren Veränderungen mit steigender Temperatur [Lop+17; Lop+19]. Ein Ansatz, um die dielektrischen Eigenschaften während einer Ablation zu bestimmen ist die Mikrowellentomographie. In diesem Verfahren wird ein Antennenarray auf die zu behandelnde Region ausgerichtet und basierend auf den Transmissionseigenschaften der Antennenelemente durch das Gewebe die zugrunde liegenden dielektrischen Eigenschaften ausgewertet. Die numerische Auswertung von Daten aus einer Vollwellensimulationen eines Ablationsszenario zeigt die grundsätzliche Machbarkeit des Verfahrens [Bel+16]. Ein weiterer Ansatz, in dem die Mikrowellentechnologie zur Bestimmung des abladierten Volumens während der Behandlung genutzt wird, ist in [Wan+09] vorgeschlagen. Dabei wird ein ultrabreitbandiges (UWB) Signal vom Mikrowellenapplikator ausgesendet und an der Grenze zwischen gesundem- und tumorösem Gewebe kommt es aufgrund

der dielektrischen Diskontinuität zu Reflexionen des Signals. Basierend auf der verzögerten Signalantwort kann der Abstand zu der genannten Grenze bestimmt werden. Dafür ist a-priori Wissen über die dielektrischen Eigenschaften des umliegenden Gewebes notwendig. Um dieses Wissen zu erlangen, hat die selbe Gruppe eine dielektrische Messprozedur mittels eines interstitiellen Dipol-Applikators beschrieben, welche während der Ablation durchgeführt werden kann [WB12]. Der in dieser Arbeit vorgestellte Dual-Mode Ansatz für die Mikrowellenablation verfolgt ebenso den Ansatz die dielektrischen Eigenschaften des umliegenden Gewebes zu identifizieren, um das anvisierte Tumorgewebe zu detektieren. Zudem kann der integrierte Detektionsmodus während der Ablation ein erstes Feedback für den Radiologen hinsichtlich Gewebsveränderung ermöglichen, sodass eine individuelle Anpassung der Therapiedauer und Leistung vorgenommen werden kann.

3.3 Simulationsmodell für die Mikrowellenablation

Die Nutzung von computergestützten numerischen Verfahren ist ein wichtiger Bestandteil für die Entwicklung von neuartigen MWA-Applikatoren. Dabei ist sowohl die Verifikation von experimentellen Ergebnissen, als auch die Gewinnung von Erkenntnissen zur Vorbereitung realer Versuche ein Anwendungsgebiet von Simulationswerkzeugen. Experimente, selbst an *ex-vivo* Gewebe sind äußerst ressourcen- und zeitintensiv und für *in-vivo* Versuche kommen ethische Gesichtspunkte hinzu, welche die Etablierung von Versuchsprotokollen erschweren. Aus diesen Gründen bietet sich die Nutzung numerischer Simulationsverfahren besonders zur Untersuchung von Hypothesen an. Dabei ist die Entwicklung von möglichst realitätsnahen Modellen zur genauen Darstellung der Erwärmung des Gewebes der Mikrowellenablation essentiell. In dieser Arbeit wurde die Software CST Studio Suite (3DS, Dassault Systemes) für die Realisierung des Simulationsmodells verwendet. Die Software bietet verschiedene Simulationsmodule für die dreidimensionale Modellierung von Strukturen, die insbesondere aus biologischen Materialien bestehen. Diese Materialien können über ihre mechanischen, dielektrischen und thermischen Eigenschaften definiert werden. Das multiphysikalische Simulationsmodell beinhaltet die Berechnung der Verluste im Gewebe durch die Einbringung des elektromagnetischen Felds basierend auf den Maxwell-Gleichungen (2.1)-(2.4) und den dazugehörigen Stoffgleichungen (2.5)-(2.7). Zudem wird der daraus resultierenden Temperaturanstieg gemäß den Gleichungen der erzeugten Wärme durch Mikrowellenenergie (2.24) und der sogenannten „Bioheat“ Gleichung nach Pennes (2.25) berechnet. Da biologisches Gewebe starke Veränderungen der elektromagnetischen und thermischen Eigenschaften während der Ablation aufweist, kann

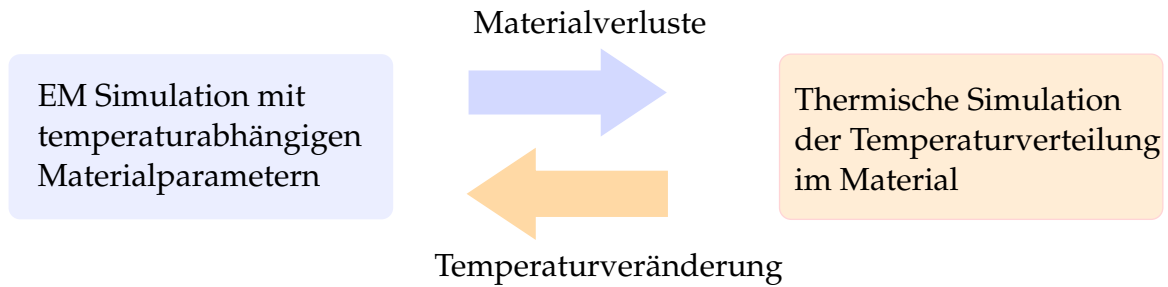


Abbildung 3.4: Prinzip des EM-thermisch gekoppelten Simulationsmodells.

die Verwendung von bidirektionalen Simulationen sinnvoll sein. Durch das Prinzip wird die Temperaturabhängigkeit der Materialparameter von biologischem Gewebe berücksichtigt und somit die Realitätstreue und Genauigkeit gegenüber unidirektionalen Simulationen wesentlich verbessert. Wie in Abbildung 3.4 dargestellt, werden, die aus den initialen elektromagnetischen Verlusten berechneten Temperaturveränderungen, genutzt, um die dielektrischen Eigenschaften und weitere Gewebeparameter in der EM-Simulation zu aktualisieren und darauf basierend wieder die Temperaturverteilung während der Ablation bestimmen zu können. Die Anzahl der Iterationen zwischen der EM- und thermischen Simulation muss so festgelegt werden, dass es zur Konvergenz der Ergebnisse kommt.

3.3.1 Thermisch-induzierte Änderungen von Gewebeparametern

Der Temperaturanstieg bei der Ablation führt zu Veränderungen des Wassergehalts und Proteindenaturierung im umliegenden Gewebe. Bei Temperaturen über 60 °C sind diese Veränderungen irreversibel und haben einen großen Einfluss auf die dielektrischen und thermischen Eigenschaften des abladierten Gewebes. Die dazugehörigen sich verändernden Gewebeparameter sind die komplexe Permittivität $\underline{\epsilon}_r$ auf der einen Seite sowie die thermische Leitfähigkeit k , die Wärmekapazität c und Perfusionsrate w_b . Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Messungen dieser temperaturabhängigen Veränderungen für dielektrische und thermische Eigenschaften von Gewebe zusammengefasst. Dabei wurde die Annahme der Vergleichbarkeit der dielektrischen und thermischen Eigenschaften sowie der Perfusion von Lebergewebe vom Rind, Schwein oder Mensch getroffen, sodass die Erkenntnisse aus Studien mit Rinder- oder Schweineleber auf die menschliche Leber übertragen werden können. Dieses Vorgehen deckt sich mit dem in der Literatur üblichen Vorgehen.

Temperaturabhängigkeit der komplexen Permittivität

Die Temperaturabhängigkeit der dielektrischen Eigenschaften von Gewebe wurde hauptsächlich von gemessenen Daten aus in *ex-vivo* Studien bestimmt. Generell lässt sich bei steigender Temperatur eine fallende Tendenz der relativen Permittivität ϵ'_r feststellen, während die Verluste, ausgedrückt durch den Imaginärteil der komplexen Permittivität ϵ''_r wachsen. Um die Temperaturabhängigkeit zu formulieren, wurden in der Literatur sowohl feste Temperaturkoeffizienten bestimmt [Sta+03], als auch komplexere Ansätze durch Modellierung mit Polynomen verfolgt [Laz+06; Nei+18]. Durch Messungen von Permittivität und Temperatur während der Ablation in *ex-vivo*-Leber wurden die temperaturabhängigen Eigenschaften bei sehr hohen Temperaturen über 100 °C bei den typischen MWA-Operationsfrequenzen 915 MHz und 2,45 GHz ausgewertet. Dabei konnte in [Bra08] ein Abfall der Permittivität und elektrischen Leitfähigkeit bei Temperaturen um 100 °C identifiziert werden. Zudem blieben die dielektrischen Eigenschaften selbst nach dem Abkühlen auf die initiale Temperatur niedriger als vorher. Die selbe Gruppe veröffentlichte ein numerisches Modell für die Simulation der Behandlung basierend auf temperaturabhängigen dielektrischen Eigenschaften [JB11]. Die Temperaturabhängigkeit der komplexen Permittivität wurde durch eine Sigmoidfunktion approximiert. Zu einem konsistenten Ergebnis führt die Arbeit von Lopresto et al. [Lop+12], in der die dielektrischen Eigenschaften von *ex-vivo* Rinderleber sowohl während der Ablation gemessen wurden und in einem weiteren Experiment durch die Erhitzung im Wasserbad bestätigt wurden. Für die Untersuchung der temperaturabhängigen dielektrischen Eigenschaften bei weiteren Frequenzen, wurden in [Nei+18] breitbandige Messungen während einer Ablation in *ex-vivo* Lebergewebe durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass auch für höhere Frequenzen, der Trend der sinkenden dielektrischen Eigenschaften gilt. Die Studienlage zu den temperaturabhängigen dielektrischen Eigenschaften ist recht umfangreich für *ex-vivo* Lebergewebe. Eine zentrale Erkenntnis der Studien über temperaturabhängige dielektrische Eigenschaften ist, dass die Veränderungen, aufgrund von variierendem Wassergehalt als reversibel gelten, während Veränderungen, aufgrund von Proteindenaturierung permanent seien [CS00]. Somit ist es wichtig während der Ablation die Proteindenaturierung der Tumorzellen im gesamten Tumor zu erreichen. In Abbildung 3.5 sind der Real- und Imaginärteil der komplexen Permittivität als Funktion der Temperatur bei der Frequenz 2,45 GHz von Messungen aus der Arbeit von Lopresto et al. [Lop+12] dargestellt.

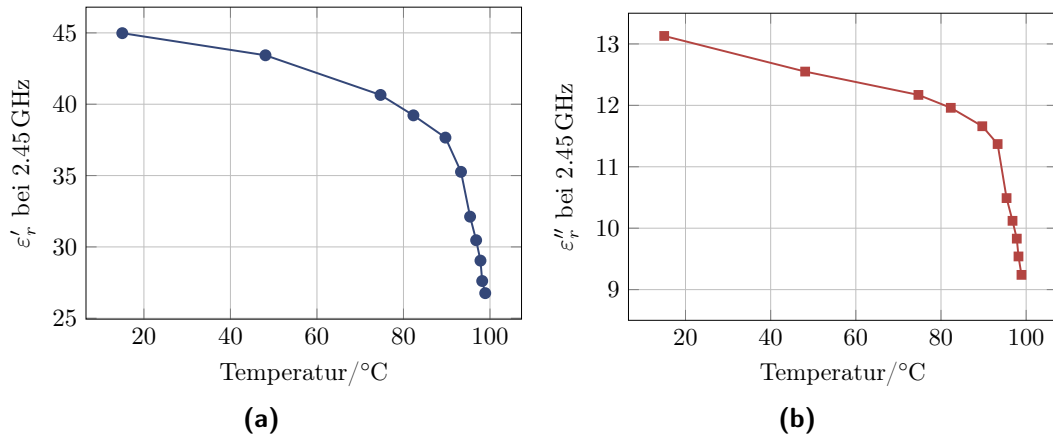


Abbildung 3.5: (a) Realteil und (b) Imaginärteil der temperaturabhängigen komplexen Permittivität von *ex-vivo* Rinderleber bei 2,45 GHz [Lop+12].

Thermische Eigenschaften

Die thermischen Eigenschaften von Gewebe beinhalten die Betrachtung der thermischen Leitfähigkeit k und der Wärmekapazität c . Bei diesen Eigenschaften kann davon ausgegangen werden, dass es keinen signifikanten Unterschied von *in-vivo* und *ex-vivo* Gewebe gibt, da der relative Anteil von Wasser, Eiweiß und Fett dominant bei der Bestimmung der Eigenschaften sind. In Messungen der thermischen Eigenschaften von Lebergewebe im Temperaturbereich von 20 °C bis 90 °C wurde eine stetige Zunahme der thermischen Leitfähigkeit und der Wärmekapazität mit der Temperatur bestimmt [Gun+13]. Auch für die thermischen Eigenschaften gilt, dass die thermisch induzierten Verluste von Wasser im Gewebe zu variierenden Eigenschaften führen sowie irreversible Veränderungen durch Proteindenaturierung zu erklären sind [BV99; CMB13]. Die Temperaturabhängigkeit der beiden Parameter folgt einem linearen Zusammenhang gemäß

$$k(T) = k_0(1 + k_1\Delta T) \quad (3.1)$$

$$c(T) = c_0(1 + c_1\Delta T), \quad (3.2)$$

wobei k_0 und c_0 jeweils den Startwert der thermischen Leitfähigkeit und der Wärmekapazität angeben und die Koeffizienten k_1 und c_1 beschreiben die dazugehörigen Steigungen.

Perfusion

Die Blutperfusion von Gewebe hat einen starken Einfluss auf die Temperaturverteilung während der Erwärmung. Dies geschieht aufgrund von konvektivem Wärmetransfer des zirkulierenden Bluts im Gewebe. Eine Abschätzung des absoluten Werts des Perfusionskoeffizienten ist sehr schwierig, da dieser sowohl von Tumortyp zu Tumortyp variiert und sogar innerhalb eines Tumors verschiedene Werte aufweisen kann [Son84]. Die Anwesenheit von großen Blutgefäßen in der Nähe des zu erwärmenden Gewebes führt zu einem höheren Einfluss der Perfusion auf die Wärmeverteilung. Aus mehreren Tierstudien geht hervor, dass in einem Temperaturbereich zwischen 40 °C und 42 °C die Steigung der Perfusion am größten ist und weiter ansteigt bis zu 49 °C. Eine ausführliche Zusammenfassung der Studienlage ist in dem Übersichtsartikel [RH14] gegeben. In dieser Arbeit wurde der Einfluss der Perfusion mittels EM-thermisch gekoppelten Simulationen auf die Ablationszone untersucht und im folgenden Abschnitt vorgestellt.

3.3.2 Elektromagnetisch-Thermisch gekoppeltes Simulationsmodell

Das Ziel von Simulationsmodellen ist es die Realität so genau wie möglich abzubilden. Aus dem Grund wurde das EM-thermisch gekoppelte Modell basierend auf real erzielten Läsionen der MWA entwickelt, über welche in einer Studie zur Evaluation von Effizienz und Effektivität verschiedener MWA-Applikatoren berichtet wurde [Vog+17a]. Die erfassten Dimensionen der Ablationszonen wurden post-operativ 24 Stunden nach dem Eingriff durch die Darstellung von nekrotisiertem Gewebe mittels MRT Bildgebung bestimmt. Für die Simulation wurde ein, in der Studie genutzter, Applikator der Firma Medtronic modelliert und die simulierte Läsion der Ablation mit den realen Dimensionen verglichen. Dabei werden insbesondere die dielektrischen und thermischen Materialeigenschaften sowie die Perfusion von Lebergewebe in dem Simulationsmodell untersucht. Die folgenden Ergebnisse wurden in der Studienarbeit von Jannik Siebert vorgestellt [Sie18].

Modellierung des Mikrowellenapplikators

Für die dreidimensionale Modellierung des EmprintTM- Applikators wurde ein Gerät nach einmaliger Nutzung in der Patientenbehandlung vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) des Johann- Wolfgang Univer-

sitätsklinikum Frankfurt bereitgestellt. Dieser wurde schrittweise demontiert, um die Abmessungen, Materialien und den Aufbau nachvollziehen zu können. Der Durchmesser des Applikators beträgt 2,2 mm und die Gesamtlänge ist 15 cm. Der Applikator ist in Abbildung 3.6 (a), (b) vor und während der schrittweisen Demontage dargestellt. Das daraus hergeleitete Modell des aktiven Teil des Inneren ist in Abbildung 3.6 (c) gezeigt.

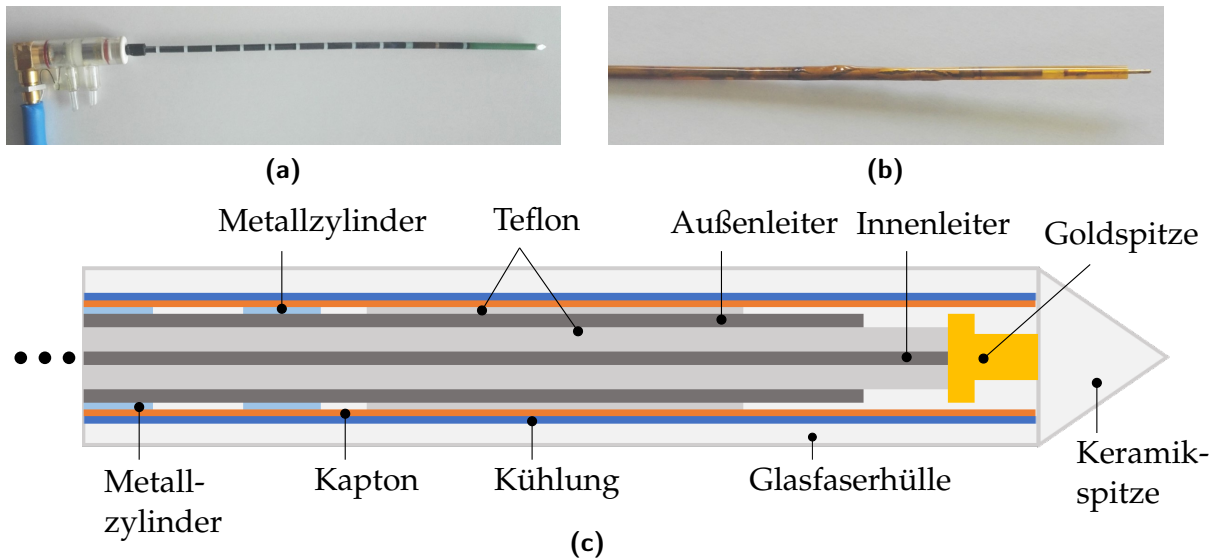


Abbildung 3.6: (a) Emprint™- Applikator, (b) welcher in seine einzelnen Bestandteile zerlegt und darauf basierend wurde (c) ein schematisches Modell der Geometrie und Materialien des Applikators erstellt.

Das vorgestellte MWA-System beinhaltet ein Kühlungssystem, in dem Flüssigkeit bis zur Applikatorspitze zirkuliert. Am IDIR wird dafür eine 0.95-prozentige Salzwasserlösung mit einer Temperatur von 7 °C genutzt. Nach dem Beginn der Intervention, erhitzt sich diese Flüssigkeit sofort. Basierend auf Literaturwerten wird in dem Simulationsmodell eine Wasserschicht im Applikator mit einer konstanten Temperatur von 40 °C angenommen, um diese Kühlung zu modellieren [Zho+13], [Sun+12]. Die Qualität der Modellierung des Emprint™- Applikators wurde durch Messungen des Reflektionskoeffizienten S_{11} in Luft und Wasser bewertet. In Abbildung 3.7 sind die simulierten und gemessenen Reflektionskoeffizienten des Applikators in Luft gegeben. Auch wenn im Frequenzbereich unter 3,5 GHz eine Diskrepanz zwischen dem gemessenen und simulierten S_{11} -Verlauf entnommen werden kann, stimmt die generelle Tendenz der Reflektionskoeffizienten überein. Als möglicher Grund für diese Diskrepanz ist eine in Teilen ungenaue Modellie-

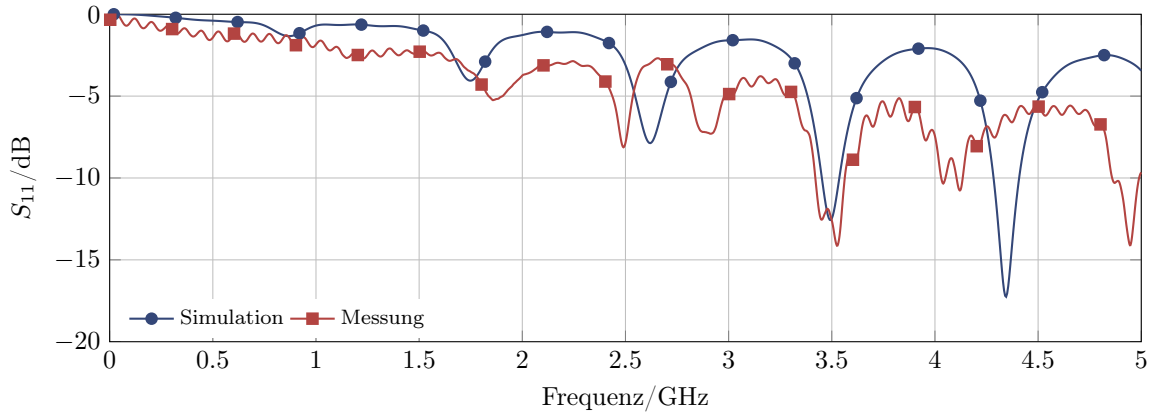


Abbildung 3.7: Reflektionskoeffizienten S_{11} der Simulation und Messung des EmprintTM- Applikators umgeben von Luft.

rung des EmprintTM- Applikators anzunehmen, da die Informationen über exakt verwendete Materialien sowie genaue Dimensionen dem Hersteller vorbehalten sind.

Beschreibung der Ablationszonen

Die Geometrie der Läsionen nimmt bei einer Mikrowellenablation aufgrund der radialen Abstrahlung eine rotationssymmetrische Form an. Im Idealfall wäre diese Form sphärisch, jedoch entstehen aufgrund von rücklaufenden Wellen entlang des Außenleiters des Applikators ellipsoid-geformte Ablationszonen mit einer Hauptachse HA und Nebenachse NA. Daraus können das Volumen der Läsion V_L und die Sphärizität S gemäß folgender Gleichungen berechnet werden

$$V_L = \frac{4\pi}{3} \frac{HA}{2} \left(\frac{NA}{2} \right)^2 \quad (3.3)$$

$$S = \frac{NA}{HA}. \quad (3.4)$$

Für die Auswertung der Reproduzierbarkeit realer *in-vivo* Ablationszonen mittels Simulationen, wurden die in der Studie [Vog+17a] berichteten Abmessungen von Läsionen herangezogen. Es wurde von 48 Behandlungen von Tumoren in der Leber mit dem EmprintTM-Applikator berichtet. Über die Dimensionen der Läsionen

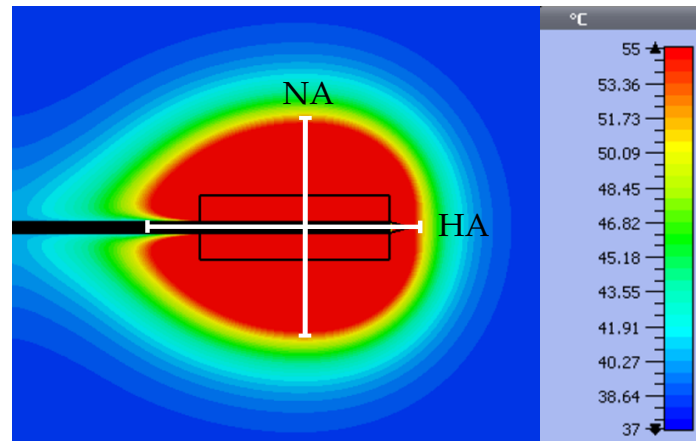


Abbildung 3.8: Darstellung der HA und NA bei einer Simulation der Ablationszone.

wurde in Form von Maximum, Minimum und Mittelwert der Geometrie berichtet. Die Behandlungen dauerten zwischen 2,5 und 20 min, im Mittel 8,4 min. Der Mittelwert der Länge der HA wurde auf 4,38 cm und der NA auf 3,78 cm bestimmt. Daraus ergab sich ein mittleres Volumen der Läsionen von $V_L = 33 \text{ cm}^3$, ein maximales Volumen von 94 cm^3 und ein minimales Volumen von $6,76 \text{ cm}^3$. Die mittlere Sphärizität der Ablationszonen beträgt 0.87. Bei den Simulationen wird die Dimension der Läsion festgelegt, indem die Temperatur der radialen und longitudinalen Distanz entlang des Applikators bestimmt wird. Der Bereich, welcher auf über 55°C erwärmt wurde, gilt als koaguliert und kann aus dem Simulationsmodell, entsprechend Abbildung 3.8, herausgelesen werden.

Das Ziel des Simulationsmodells ist es, die temperatur- und frequenzabhängigen Gewebeparameter, welche im vorigen Abschnitt eingeführt wurden, so zu wählen, dass eine vergleichbare Abmessung der Ablationszonen der realen Intervention und Simulation erreicht werden. Dabei hat sich die Perfusion als Parameter mit dem größten Einfluss auf die simulierten Zonen herausgestellt. Die Perfusion als ein Parameter, welcher den Blutfluss darstellt trägt die Einheit (W/Km^3). In der verwendeten Simulationssoftware CST Studio Suite wird die temperaturabhängige Perfusion wie folgt berechnet

$$B(T) = B_0 L(T), \quad (3.5)$$

mit

$$L(T) = \begin{cases} 1 : T \leq T_{\text{start}} \\ 2^{\frac{T-T_{\text{start}}}{\Delta B}} : T_{\text{start}} < T < T_{\text{max}} \\ L_{\text{max}} : T \geq T_{\text{max}} \end{cases} ,$$

wobei $B_0 = \rho_b c_b \omega_b$ entsprechend der Gleichung (2.26) ist. In dieser Relation wird jedoch nicht berücksichtigt, dass keine Perfusion mehr auftritt, sobald das Gewebe koaguliert ist. Ab einer Temperatur von größer 60 °C kann von einer sofortigen Zerstörung des Tumors und somit von einer Beendigung der metabolischen Prozesse ausgegangen werden. In der direkten Umgebung des MWA-Applikators werden diese zytotoxischen Temperaturen innerhalb weniger Sekunden erreicht. Aus diesem Grund wird ein Zweizonenmodell für das zu simulierende Lebergewebe angenommen. Die Abmessung der inneren Zone um den Applikator herum wurde durch eine thermische Simulation ermittelt, in der die Zone bestimmt wurde, die bereits nach wenigen Sekunden auf über 60 °C erwärmt wurde. In diesem Bereich mit einer radialen Ausdehnung von 1,2 cm und axialen Länge von 3,5 cm wird keine Perfusion simuliert. Die zweite Zone wird um den inneren Teil so konstruiert, dass sie groß genug ist, dass die gesamte elektromagnetische Energie des Simulationsmodells absorbiert wird, um unphysikalische Randeffekte zu vermeiden. Somit ergibt sich die Größe des zu simulierenden Lebergewebes von 7 cm Länge und 12 cm Breite. Die weiteren Gewebeparameter neben der Perfusion wurden entsprechend des Abschnitts 3.3.1 von Lebertumorgewebe als Wertetabellen ins Simulationsmodell importiert. In der Praxis werden am Mikrowellengenerator Leistungen von bis zu 100 W für die Ablationsbehandlung eingestellt. Durch das Kabel vom Generator bis zum Applikator geht jedoch ein Teil der Leistung verloren. Aus dem Grund wurden die folgenden simulierten Ablationszonen mit einer Eingangsleistung von 80 W berechnet.

Simulationsergebnisse

Zunächst wird der Einfluss der Perfusionsparameter B_0 und L_{max} mittels unidirektionalen EM-thermisch gekoppelten Simulationen evaluiert. Dabei werden die Abmessungen von HA und NA aus den longitudinalen und radialen Temperaturkurven ausgewertet. Für die Simulationen wurde eine Starttemperatur von $T_{\text{start}} = 37$ °C angenommen. Die Startperfusion ist als Standardwert im Softwareprogramm mit $B_0 = 68\,000 \text{ W/Km}^3$ hinterlegt. Dieser Wert stimmt mit dem Durchschnittswert aus der Online-Datenbank IT'IS für Gewebeparameter überein [Has+15]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Wert der Startperfusion im Bereich von 8000 W/Km^3

Tabelle 3.1: Dimension der simulierten Ablationszonen mit variierendem Perfusionsparameters sowie die Abweichung zu real erzielten Ablationszonen.

	Simulation				Abweichung	
	HA/cm	NA/cm	V_L/cm^3	S	V_L/cm^3	S
<i>In-vivo</i> Literaturwert	4.38	3.78	33 [6.8-94]	0.87	-	-
$B_0 = 8000 \text{ W/Km}^3$ $L_{\max} = 1$	4.67	3.6	31.69	0.77	4 %	11,5 %
$B_0 = 8000 \text{ W/Km}^3$ $L_{\max} = 3$	4.02	2.69	15.23	0.67	53,8 %	22,6 %
$B_0 = 68\,000 \text{ W/Km}^3$ $L_{\max} = 1$	3.56	1.88	6.59	0.53	80 %	38,9 %

und $68\,000 \text{ W/Km}^3$ in 10000er-Schritten und die Anstiegsrate L_{\max} zwischen 1 und 3 untersucht. Mit steigender Perfusion sinkt die radiale Ausdehnung der Läsion. Die Differenz der Länge der HA und NA bei variierender Startperfusion B_0 zwischen 8000 W/Km^3 und $68\,000 \text{ W/Km}^3$ liegt bei 11,1 mm und 17,2 mm. Die Variation des Anstiegsfaktors L_{\max} ergibt eine Reduzierung der Dimension der Läsion mit steigendem Faktor L_{\max} um 6,5 mm bei der HA und 9,1 mm bei der NA. Aus den vorangegangenen Simulationen ergibt sich, dass mit der Kombination der Startperfusion $B_0 = 8000 \text{ W/Km}^3$ und des Anstiegsfaktors $L_{\max} = 1$ die real erzielte Ablationszone aus [Vog+17a] am besten modelliert werden konnte. Der Vergleich der Simulationsergebnisse mit den Literaturwerten ist Tabelle 3.1 zu entnehmen.

Basierend auf den unidirektionalen Simulationen wurde ein bidirektionales EM-thermisch gekoppeltes Simulationsmodell erstellt. In dieses Modell wurden die im vorigen Abschnitt 3.3.1 vorgestellten thermisch-induzierten Veränderungen der Gewebeparameter eingearbeitet. Bei der transienten bidirektionalen Simulation wurde die Dauer einer Schleife aus 30 s eingestellt, sodass die komplette Ablationsdauer von 10 min mit einer Anzahl von 20 Schleifendurchläufen erreicht wird. Dadurch steigt die gesamte Simulationsdauer enorm an. Zudem ergaben sich im bidirektionalen Modell wesentlich kürzere Abmessungen der HA und NA, verglichen zum unidirektionalen Modell und der real erzielten Ablationszonen aus [Vog+17a], wie in Abbildung 3.9. Diese Abweichung ist in der Funktionsweise begründet, in der

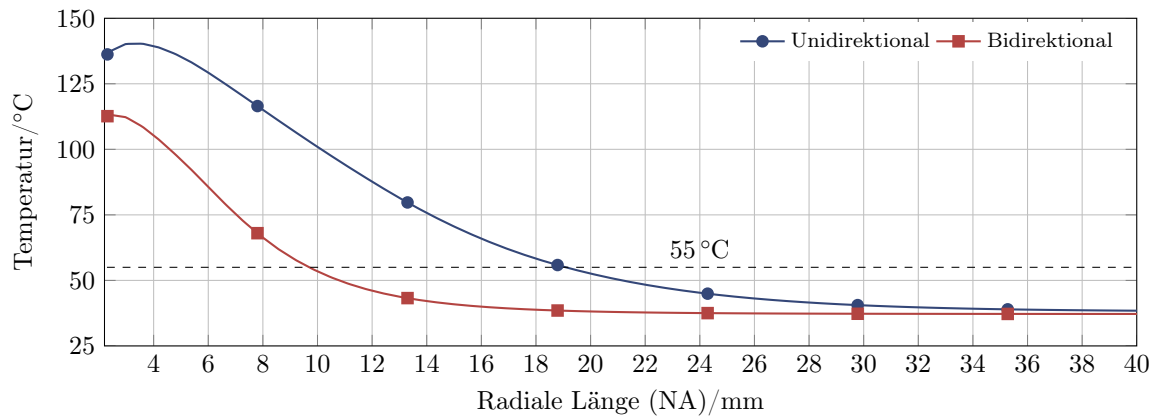


Abbildung 3.9: Radialer Temperaturverlauf der uni- und bidirektionalen Simulation einer Mikrowellenablation. Die 55 °C-Schwelle gibt die Länge der NA für die Berechnung der Abmessung der Läsion an.

die temperaturabhängigen Gewebeparameter einbezogen werden. Diese weisen einen Abfall der dielektrischen Verluste (siehe Abbildung 3.5) sowie eine Abnahme der thermischen Leitfähigkeit (siehe Gleichung (3.2)) mit steigender Temperatur auf. Somit führt die iterative Neuberechnung der Wärmequellen im Simulationsgebiet zu niedrigeren Temperaturanstiegen verglichen mit der initialen Berechnung, welche die Grundlage der unidirektionalen Simulationen ist.

Limitation des Simulationsmodells

An diesem Punkt wird die Limitation des bidirektionalen EM-thermisch gekoppelten Simulationsmodells sichtbar. Die Genauigkeit dieses Modells ist stark abhängig von den Eingabeparametern, die im gegebenen Fall menschliche Gewebeparameter sind. Es gibt nur wenige Untersuchungen zu den temperaturabhängigen Parametern von Gewebe, sodass diese eine große Unsicherheit im Simulationsmodell darstellen. Zudem würde man für eine möglichst realitätstreue Simulation einer Mikrowellenablation, beispielsweise für die Behandlungsplanung, das individuelle anatomische Modell der lokalen, anvisierten Physiologie des Patienten benötigen. Dies in Kombination mit den spezifischen dielektrischen und thermischen Eigenschaften des Gewebes könnte zu einer genauen Bestimmung der Ablationszone führen. Der Einsatz von bidirektionalen EM-thermisch gekoppelten Simulationen in der Applikatorenentwicklung dagegen verspricht viele Vorteile, da so die Veränderung der dielektrischen, thermischen und Perfusionseigenschaften mit steigender

Temperatur über die Zeit besser antizipiert werden können. So können die Abstrahleigenschaften des Applikators im Gewebe unter Einbezug dieser Veränderungen optimiert werden und die im Mittel beste Anpassung gefunden werden. Für die weitere Verbesserung von realitätstreuen Simulationsmodellen können folgende Implikationen für die Wissenschaft und Praxis hergeleitet werden:

- **Forschende** sollten verstärkt die temperaturabhängigen dielektrischen-, thermischen- und Perfusionseigenschaften von Gewebe im Bereich über 45 °C untersuchen
- **Simulationssoftware Entwickelnde** sollten die Berechnung der Perfusion verbessern, welche das Absinken der Perfusion im Temperaturbereich über 60 °C beachtet.
- **Applikatorentwickelnde** sollten die Vorteile von multiphysikalischen Simulationsmodellen mit temperaturabhängigen Gewebeparametern nutzen, um die Antennenanpassung zu verbessern sowie Geometrien und Materialien zu optimieren.
- **Ärztinnen und Ärzte** sollten die Forschung zur Simulationssoftware- und Applikatoentwicklung stärker einfordern und/oder selbst unterstützen.

4 Klinische Studie des dielektrischen Kontrasts von menschlichen Leberproben

Für die Untersuchung der Machbarkeit und Auslegung eines Mikrowellenapplikators mit sensorischen Eigenschaften zur Detektion von Tumorgewebe, ist die Kenntnis über den Unterschied der dielektrischen Eigenschaften zwischen gesundem und tumorösem Gewebe von großer Bedeutung. Die Zusammensetzung von Tumorgewebe, gegenüber dem umliegenden gesundem Gewebe, weist einen höheren Wassergehalt auf. Somit ist die Trockenmasse eines Tumors geringer als des Organs, in dem der Tumor gewachsen ist. Ein möglicher Grund dafür könnte die Tendenz zu einer höheren Proteinhydratation sein [PE96]. Beispielsweise beträgt der Wassergehalt bezogen auf das Gewicht von Tumorgewebe in der Leber einer Ratte etwa 81,9 %, wohingegen der Wasseranteil in gesundem Gewebe bei 71,4 % liegt [Gre47]. Durch diese physiologischen Unterschiede ist anzunehmen, dass Tumorgewebe eine höhere Permittivität im Mikrowellenfrequenzbereich gegenüber gesundem Gewebe aufweist. Wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, sind Messungen von dielektrischen Eigenschaften von verschiedenen Organen bereits seit mehreren Jahrzehnten ein wichtiges Thema zum Verständnis der Feldinteraktion mit biologischem Gewebe. Der Großteil der Studien befasst sich jedoch mit Untersuchungen von gesunden Organen.

In diesem Kapitel wird ein Überblick über die Studienlage der dielektrischen Eigenschaften von Tumorgewebe gegeben, welches von besonderem Interesse für den weiteren Verlauf dieser Arbeit ist. Als notwendige Ergänzung zu der aktuellen Studienlage wurde im Rahmen dieser Arbeit eine klinische Studie zum patientenspezifischen dielektrischen Kontrast zwischen gesundem und malignem Lebergewebe durchgeführt. Der Unterschied der dielektrischen Eigenschaften von Lebertumoren und dem umliegenden Gewebe wurde meines Wissens nach in keiner Arbeit zuvor analysiert. Der Aufbau, Ablauf sowie die Ergebnisse der vorgestellten klinischen Studie wurden veröffentlicht und werden im Folgenden erläutert [Hes+19].

4.1 Dielektrische Eigenschaften von Tumorgewebe

Bei den Untersuchungen zu den dielektrischen Eigenschaften von Tumorgewebe werden, aufgrund der herausfordernden Etablierung von passenden Messprotokollen für *in-vivo*-Studien, größtenteils *ex-vivo*-Messungen durchgeführt. Der Fokus von Untersuchungen der vergangenen Jahre lag auf der Bestimmung der dielektrischen Eigenschaften von Brusttumoren, da die Mikrowellentomographie als vielversprechende und strahlungsfreie Alternative zur Mammographie gilt [FMS03]. Die Ergebnisse dieser Studien liefern fundamentale Erkenntnisse zu Systemanforderungen von Mikrowellentomographen zur Brustkrebsdetektion. In [Laz+07a; Laz+07b] wurden die Ergebnisse von zwei groß angelegten Patientenstudien vorgestellt. Die Gewebeproben stammen von Brustverkleinerungen sowie Brustkrebs Operationen mit mehreren hundert Patientinnen. Es wurden sowohl *in-vivo* als auch *ex-vivo* Messungen im Frequenzbereich von 0,5 GHz bis 20 GHz durchgeführt. Die experimentelle Charakterisierung von Brustkrebsgewebe wurde in [Mar+17] für den Frequenzbereich bis 50 GHz erweitert. Die komplexe Permittivität von menschlichem Lebertumorgewebe dagegen wurde bislang nicht so umfassend behandelt. Im niedrigen Frequenzbereich von 50 MHz to 900 MHz wurden Messungen der elektrischen Leitfähigkeit und relativen Permittivität von gesundem und malignem Tumorgewebe durchgeführt [Joi+94]. Zudem wurden die dielektrischen Eigenschaften von *ex-vivo* menschlicher Leber im Frequenzbereich zwischen 0,3 GHz und 3 GHz charakterisiert [Sta+03]. Die Messungen beinhalteten sowohl gesundes Gewebe als auch Proben von primären und sekundären Lebertumoren. Um das Dispersionsverhalten von Lebertumorgewebe bei höheren Frequenzen zu analysieren, wurde in der Arbeit von O'Rourke et al. [ORo+07] die relative Permittivität und elektrische Leitfähigkeit von normalem, malignem und zirrotischem Lebergewebe im Frequenzbereich zwischen 500 MHz und 20 GHz bestimmt. Diese Studie umfasste sechs Patienten mit primären Lebertumoren und Lebermetastasen, welche durch chirurgische Resektion entfernt wurden. Neben den Messungen von frisch resiziertem *ex-vivo* Gewebe, wurde zusätzlich die Permittivität *in-vivo*, während der Operation, bestimmt. Die gesammelten Daten wurden an den beiden zumeist genutzten Operationsfrequenzen von MWA-Systemen, 915 MHz und 2,45 GHz, ausgewertet. Zudem wurden die dielektrischen Eigenschaften im gesamten Frequenzbereich zwischen 500 MHz und 20 GHz analysiert. Dabei wurden die *ex-vivo* Messdaten durch das Cole-Cole Model ausgedrückt. Die *in-vivo* Daten dagegen konnten mathematisch nicht durch das Cole-Cole Model dargestellt werden, da im Frequenzbereich größer 15 GHz ein unerwartetes Dispersionsverhalten gemessen wurde. In [Pey+15], wurden Variationen der dielektrischen Eigenschaften von gesundem und tumorösem Lebergewebe von sechs Patienten im Frequenz-

bereich zwischen 0,1 GHz und 5 GHz analysiert. Dabei wurden die gemessenen Daten der verschiedenen Tumortypen und deren physiologischen Hintergründe diskutiert. Es wurde ein Trend hin zu tumor-abhängigen dielektrischen Eigenschaften festgestellt, wobei das primäre hepatozelluläre Karzinom (HCC) im Mittel eine niedrigere Permittivität und effektive Leitfähigkeit gegenüber Metastasen in der Leber aufweist.

4.2 Patienten-spezifischer Kontrast zwischen gesundem und malignem Lebergewebe

In den vorgestellten Studien zur Untersuchung der Permittivität von Tumorgewebe wurde keine Auswertung des Permittivitätskontrasts pro Patient zwischen Tumor und dem umgebenen gesunden Gewebe durchgeführt. Stattdessen wurden die Messungen von Tumoren und normalem Gewebe jeweils zusammengefasst. Die Information des patienten-spezifischen dielektrischen Kontrasts ist jedoch für die Entwicklung neuartiger MWA-Systeme, mit Detektionsmodus zur Erkennung von Leberkrebs, essentiell. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine klinische Studie initiiert, in der dieser Kontrast pro Patient bestimmt wird. Darauf basierend können Sensitivitätsanforderungen an neuartige MWA-Systeme zur Tumordetektion formuliert werden.

Die Studie wurde am Klinikum der Johann-Wolfgang Goethe Universität (KGU) durchgeführt und beinhaltet Messungen von nativen, frisch entnommenen Leberproben aus Leberteilresektionen, welche sowohl aus gesundem als auch erkranktem Gewebe bestehen. Die Gewebeproben wurden zunächst vom Operationssaal zur Pathologie transportiert, um das gesunde und erkrankte Gewebe zu kennzeichnen. Anschließend wurden die Proben zu dem Messaufbau am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) am KGU gebracht. Die Dauer zwischen Probenentnahme und erster Messung der Permittivität betrug für alle Proben weniger als eine Stunde. Patienten mit ansteckenden Leberinfektionen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ein Beispiel der Leberprobe, bestehend aus gesundem und tumorösem Gewebe ist in Abbildung 4.1 gegeben. Das Tumorgewebe weist eine hellere Farbe auf und unterscheidet sich somit visuell gut vom dunkelroten Gewebe der nicht betroffenen Leber. Das Prozedere wurde von der Ethikkommission des Klinikums der KGU genehmigt (Referenznummer: 321/14).

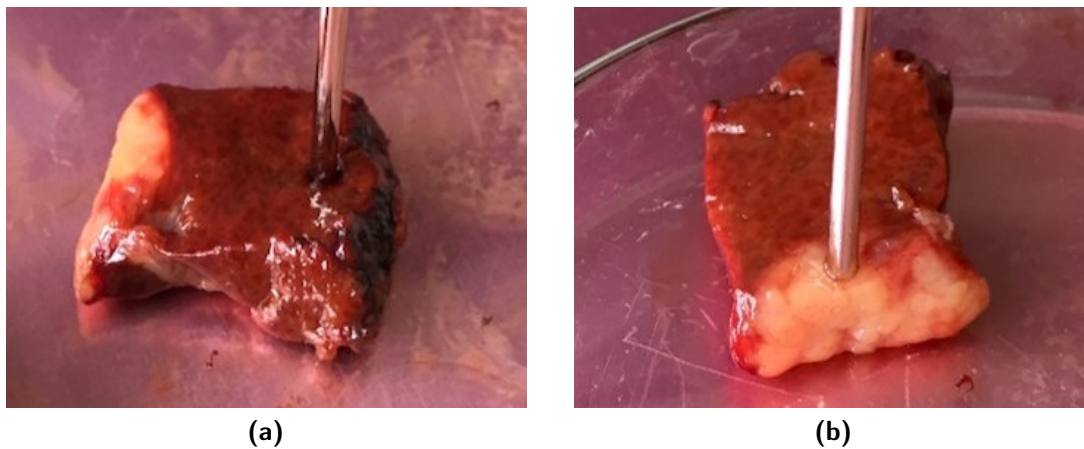


Abbildung 4.1: Messung der dielektrischen Eigenschaften von (a) gesundem und (b) tumorösem *ex-vivo* Lebergewebe.

4.2.1 Messverfahren und Aufbau

Die dielektrischen Eigenschaften des Lebergewebes wurden mittels einer kommerziell erhältlichen Messsonde basierend auf einer offenen Koaxialleitung bestimmt. Die Nutzung dieser Strukturen für die Charakterisierung von biologischem Gewebe ist weit verbreitet [Hag+03; Mea+16]. Die Vorteile der Messmethode liegen in der Möglichkeit für breitbandige Messungen im Frequenzbereich bis 50 GHz sowie der einfachen Vorbereitung der zu messenden Proben. Der formschließende Kontakt zwischen der Messsonde und dem zu charakterisierenden Material reicht für die dielektrische Charakterisierung aus. Der Aufbau des Mikrowellenmesssystems zur Bestimmung der dielektrischen Eigenschaften der Gewebeproben besteht aus einem portablen Netzwerkanalysator (NWA) (PXI M9375A, Keysight Technologies) und der sogenannten Slim Form Messsonde mit einem Durchmesser von 2,16 mm des Herstellers Keysight Technologies (85070E Dielectric Probe Kit). Die Verbindung zwischen NWA und Messsonde ist durch ein 90° Winkeladapter realisiert, um eine möglichst phasenstabile Messumgebung herzustellen. Weitere Bestandteile des Messaufbaus sind eine digital Waage, auf der eine Hebebühne platziert ist. Dieser mechanische Aufbau ermöglicht die Platzierung der Leberprobe direkt unter der Messsonde mit reproduzierbarem Druck. Dieser Aufbau ist in Abbildung 4.2 dargestellt.

Die dielektrischen Eigenschaften der Proben wurden aus 1-Port Messungen des Reflektionskoeffizienten extrahiert. Dafür ist eine vorangehende Kalibrierung der Sonde mit drei verschiedenen Standards mit bekannter Permittivität notwendig, in

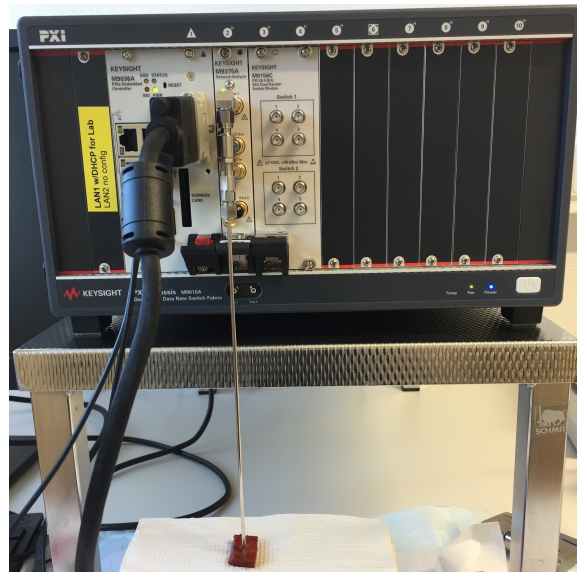


Abbildung 4.2: Messaufbau zur dielektrischen Charakterisierung von menschlichen *ex-vivo* Leberproben.

der der gemessene Reflektionskoeffizient direkt in die Permittivitätsebene transformiert wird [KSS83; EM95]. Als Kalibrierstandards wurden Luft ($\epsilon_r \approx 1$), das offene Ende kurzgeschlossen und deionisiertes Wasser genutzt. Die Messunsicherheit der Kalibrierung des verwendeten Messsystems zur Bestimmung der dielektrischen Eigenschaften liegt unter 5 %. Die Messungen wurden im Frequenzbereich zwischen 500 MHz und 26,5 GHz mit 2001 Messpunkten und einer IF-Bandbreite von 100 Hz durchgeführt. Die untere Grenze des Frequenzbereichs ist durch die kommerzielle Messsonde definiert und der NWA limitiert die obere Grenze des Spektrums. Die Messungen einer Stelle auf der Gewebeprobe dauert etwa 50 s. Um die Reproduzierbarkeit des Messaufbaus sicherzustellen, wurden je zwei aufeinanderfolgende Messungen an der selben Stelle auf der Probe durchgeführt. Da die Messwerte dieser aufeinanderfolgenden Messungen praktisch übereinander liegen, wurde für die weitere Analyse der Messdaten der Durchschnittswert der beiden Messungen gewählt und zukünftig als eine Messung beschrieben. Alle Messungen wurden mit einer Umgebungstemperatur von $21\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ durchgeführt. Der Drift der Kalibrierung über der Zeit wurde durch Referenzmessungen mit deionisiertem Wasser vor und nach den Messungen jeder Gewebeprobe durchgeführt. Der Realteil der Permittivität ϵ'_r weist im gesamten Messspektrum einen Drift unter 1,3 % auf. Bei dem Imaginärteil ϵ''_r ergibt sich ein durchschnittlicher Drift von 12,3 % für Frequenzen unter 2 GHz, welcher sich für die darüber liegenden Frequenzen auf 1 % verringert. Insgesamt wurden fünf Patienten in die Studie aufgenommen und

Tabelle 4.1: Anzahl der Messungen in normalem und Tumorlebergewebe

Probe	Tumor	Normal	Histologie	
			Tumor	Normal
Patient 1	5	4	HCC	mäßige Verfettung
Patient 2	9	8	Metastase Brustkrebs	geringe Verfettung
Patient 3	8	8	HCC	mäßige Verfettung
Patient 4	6	6	Metastase Darmkrebs	geringe Verfettung
Patient 5	2	7	HCC	geringe Verfettung
total	30	33		

63 Messungen, 30 Messpunkte in tumorösem und 33 Messpunkte in gesundem Gewebe, durchgeführt. Dem pathologischen Bericht zufolge weisen alle Patienten einen bestimmten Grad einer Fettleber auf. Abhängig von der Größe der Probe wurden 2-9 Messpunkte auf normalem und tumorösem Gewebeteilen durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Messpunkte, Tumortypen sowie der Histologie der fünf Patienten ist in Tabelle 4.1 gegeben.

Anforderung an die Probengröße

Für die dielektrischen Messungen wird die dielektrische Messsonde auf das Material unter Test (MUT) gesetzt, wobei in dem MUT ein quasi-statisches elektromagnetisches Feld generiert wird. Die Interaktion des Feldes mit dem MUT steht im direkten Zusammenhang mit dessen dielektrischen Eigenschaften. Aus dem Grund muss das komplette elektromagnetische Feld innerhalb des zu messenden Materials absorbiert werden. Um dieses Messgebiet zu definieren und somit die Anforderung an die minimale Probengröße zu formulieren, wurde ein Simulationsmodell in CST Studio Suite der Slim Form Messsonde erstellt. Die Messsonde wurde durch ein Semi-Rigid Koaxialkabel mit dem Außendurchmesser von 2,16 mm konstruiert. Die Durchmesser des Innenleiters und der Isolierung betragen jeweils 0,51 mm und 1,68 mm. Als Isolator material wurde Teflon verwendet, welches am offenen Ende der Messsonde durch Borosilikat Glas ersetzt wurde, um eine hermetische Versiegelung der Sonde zu gewährleisten [MT18]. Mittels des Simulationsmodells

wurden die radiale und axiale Ausdehnung des elektromagnetischen Felds evaluiert. Als MUT wurden Lebergewebe und deionisiertes Wasser gewählt und die Feldstärke entlang der genannten Richtungen im relevanten Frequenzbereich zwischen 1 GHz und 25 GHz ausgewertet. In radialer Richtung beträgt die Feldstärke am äußeren Rand der Messsonde lediglich noch 2 % der maximalen Feldstärke für den gesamten Frequenzbereich. Daraus folgt, dass die Streufelder außerhalb des Durchmessers der Messsonde vernachlässigbar gering sind. Somit definiert der Außendurchmesser der Sonde auch den minimalen Durchmesser der zu untersuchenden Leberproben. In axialer Richtung sinkt die elektrische Feldstärke im MUT exponentiell. Dieser Zusammenhang führt zu einem ungleichgewichteten Messgebiet. Die Region des MUTS näher zur Messsonde ist somit dominierend für die resultierende Permittivitätsmessung. Daher sollte das Ziel der Probenvorbereitung sein, dass möglichst homogene Materialproben in der Messregion vermessen werden. In Abbildung 4.3 sind die simulierten Feldstärken in axialer Richtung in Leber und deionisiertem Wasser dargestellt. Aus Gründen der Übersicht sind die normalisierten Feldstärken bei den Frequenzen 1 GHz und 25 GHz dargestellt. Aus den Graphen geht hervor, dass sowohl die Materialeigenschaften des MUT als auch die Frequenzabhängigkeit vernachlässigbar sind. Dieses Ergebnis ist konsistent mit vergleichbaren Studien in der Literatur [Mea+15], in denen gezeigt wurde, dass die Eindringtiefe des quasi-statischen Felds hauptsächlich mit der Geometrie der Sonde zusammenhängt und weniger abhängig von der Frequenz und des MUTS selbst seien. Wie aus Abbildung 4.3 erkennbar, sinkt die Feldstärke innerhalb von 2 mm Entfernung zu dem offenen Ende der Sonde auf einen vernachlässigbar kleinen Wert. Darauf basierend kann die Ausdehnung des Messgebiets der Slim Form Messsonde mit einem Durchmesser von 2,16 mm und eine Tiefe von 2 mm beschrieben werden. Um die vollständige Feldabsorption im MUT sicherzustellen, wurde mit der Pathologie abgesprochen, dass die geschnittenen Gewebeproben eine minimale Dicke von 5 mm aufweisen.

4.2.2 Cole-Cole Fitting der Permittivitätsspektren

Zunächst sind in Abbildung 4.4 der Mittelwert und die Standardabweichung der gemessenen komplexen Permittivität von allen Patienten dargestellt. Das Dispersionsverhalten ist konsistent zu vorangegangenen experimentellen Studien zu den dielektrischen Eigenschaften von *ex-vivo* menschlichen Leberproben. Tumorgewebe weist eine höhere Permittivität gegenüber normalem Gewebe auf. Die Standardabweichung der Messungen im normalen Lebergewebe ist höher verglichen mit der im Tumorgewebe. Generell kann jedoch im gesamten Frequenzbereich zwischen

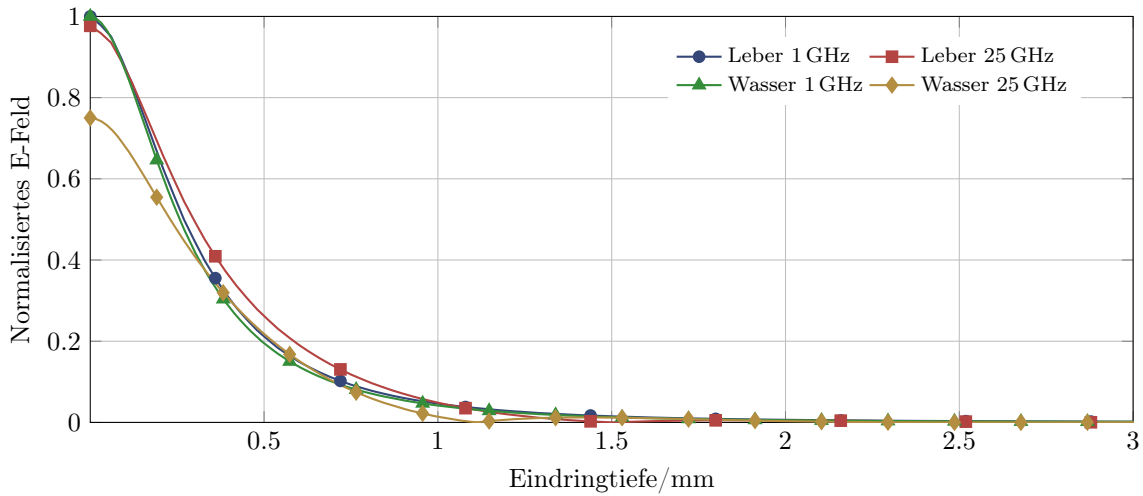


Abbildung 4.3: Absorption des E-Felds im MUT in axialer Richtung.

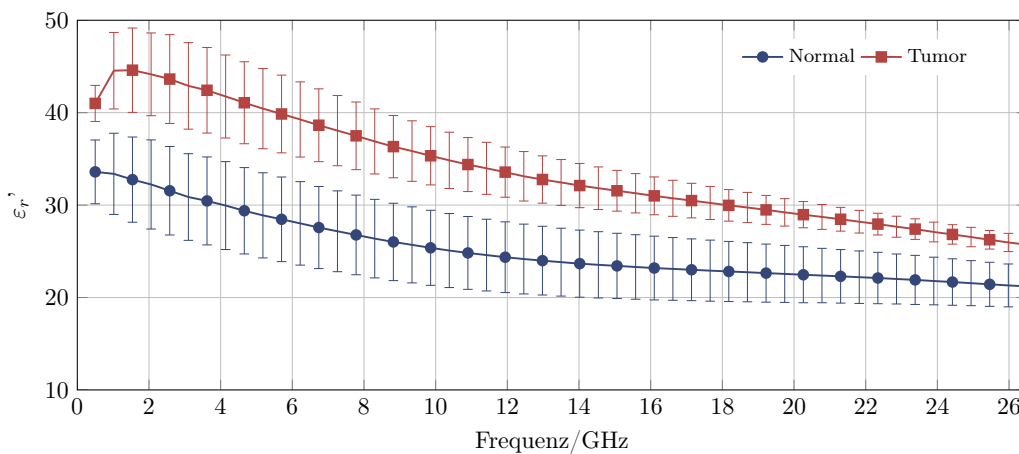
0,5 GHz bis 26,5 GHz die Permittivität von normalem und tumorösem Gewebe unterschieden werden. Dies ist von besonderer Bedeutung für die Machbarkeit von Mikrowellentomographie Systemen zur Detektion von Tumoren in der Leber.

Daraufhin wurden die Messdaten der komplexen Permittivität von Tumor und normalem Gewebe durch das Cole-Cole Modell gemäß Gleichung (2.18) mathematisch ausgedrückt. Das Fitting wurde mittels eines Least-Square Fitting Algorithmus in MATLAB® (The Mathworks Inc.) unter Einbeziehung des Real- und Imaginärteils der komplex gemessenen Permittivitätswerte durchgeführt. Die extrahierten Cole-Cole Parameter ϵ_∞ , ϵ_s , τ , α , σ_s sind in Tabelle 4.2 für Normal- und Tumorgewebe zusammengefasst. Zum Vergleich zwischen den Messdaten dieser Studie und den vorangegangenen Literaturdaten, sind die Cole-Cole Parameter von normalem *ex-vivo* Lebergewebe von Gabriel et al. [GLG96b] sowie die von normalem und tumorösem *ex-vivo* Lebergewebe aus der Studie von O'Rourke et al. [ORo+07] in der Tabelle angegeben. Die graphische Darstellung der gemessenen Daten und des dazugehörigen Cole-Cole Fits ist in Abbildung 4.5 gegeben.

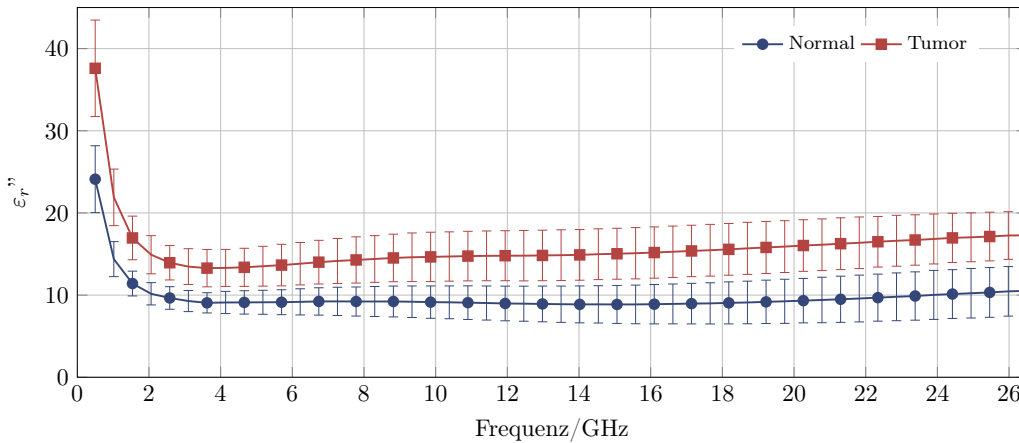
4.2.3 Dielektrischer Kontrast bei 2,45 GHz und 5,8 GHz

Der patienten-spezifische Kontrast ist zum Einen an den beiden Frequenzpunkten 2,45 GHz und 5,8 GHz sowie über das gesamte Spektrum von 500 MHz bis 26,5 GHz ausgewertet worden. Die diskreten Frequenzen 2,45 GHz und 5,8 GHz liegen in ISM Bändern und stellen die aktuelle sowie eine zukünftig mögliche Operationsfrequenz

von MWA-Systemen dar. In Abbildung 4.6 sind die Mittelwerte und dazugehörigen Standardabweichungen des Real- und Imaginärteils der gemessenen relativen Permittivität bei 2,45 GHz und 5,8 GHz der einzelnen Patienten dargestellt. Die Trends der Permittivitätswerte bei 2,45 GHz und 5,8 GHz sind ähnlich. Generell ist der Kontrast zwischen gesundem und tumorösem Gewebe höher, als die dazugehörige Standardabweichung. Nur Patient 3 weist eine außergewöhnlich große Standardabweichung der Messpunkte im gesunden Gewebe auf. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die Streuung von Tumorzellen in das als gesund deklarierte Gewebe sein. Für die anderen Patienten gilt, dass die Standardabweichung der Messun-



(a)



(b)

Abbildung 4.4: Mittelwert und Standardabweichung des (a) Realteils und (b) Imaginärteils der gemessenen relativen Permittivität von normalem und Tumorgewebe.

Tabelle 4.2: Cole-Cole Parameter von gesundem und tumorösem Lebergewebe

	Gesund			Tumor	
	diese Studie	[GLG96b]	[ORo+07]	diese Studie	[ORo+07]
ε_{∞}	4,86	4	5,32	2,3	4,6
ε_s	34,99	43	49,55	46,4	59,2
τ (ps)	6,5	8,84	11,55	5,7	10,82
α	0,34	0,1	0,1	0,21	0,1
σ_s (S/m)	0,62	0,02	0,25	1	0,21

gen im gesunden Gewebe geringer als die Tumormessungen ist. Dieses Ergebnis entspricht den Erwartungen, da gesundes Lebergewebe generell eine homogene Struktur aufweist. Aus Abbildung 4.6 ist ebenfalls abzuleiten, dass die generelle Definition eines Schwellwerts für die Unterscheidung zwischen normalem und Tumorgewebe nicht möglich ist, da die Permittivitätswerte der einzelnen Patienten stark variieren. Dies verdeutlicht den Bedarf nach patienten-spezifischer Bestimmung von dielektrischen Änderungen zur Mikrowellen-basierten Tumordetektion. Der Permittivitätsunterschied der relativen Permittivität ε_r' zwischen gesundem und Tumorlebergewebe bewegt sich zwischen 20,9 % und 34,3 % und der des Imaginärteils ε_r'' liegt zwischen 17,3 % und 35,8 %. Diese Werte sind vergleichbar mit den Daten aus der Studie von O'Rourke et al. [ORo+07]. Dort wird berichtet, dass die relative Permittivität von Tumorgewebe bei 2,45 GHz um 20 % und die effektive Leitfähigkeit um 18 % höher als die von gesundem Gewebe ist. Der höhere Unterschied der mittleren dielektrischen Eigenschaften dieser Studie, kann der Auswertung der Daten von vornehmlich Patienten mit einem gewissen Grad einer Verfettung der Leber zugeschrieben werden.

4.2.4 Frequenzverhalten des dielektrischen Kontrasts von 0,5 GHz bis 26,5 GHz

Für die frequenzabhängige Analyse des patienten-spezifischen Kontrasts zwischen gesundem und tumorösem Lebergewebe wurde sowohl der Real- als auch der Imaginärteil der gemessenen Permittivitätswerte einbezogen. Daraus folgt die Definition des dielektrischen Kontrastes Δ gemäß folgender Gleichung

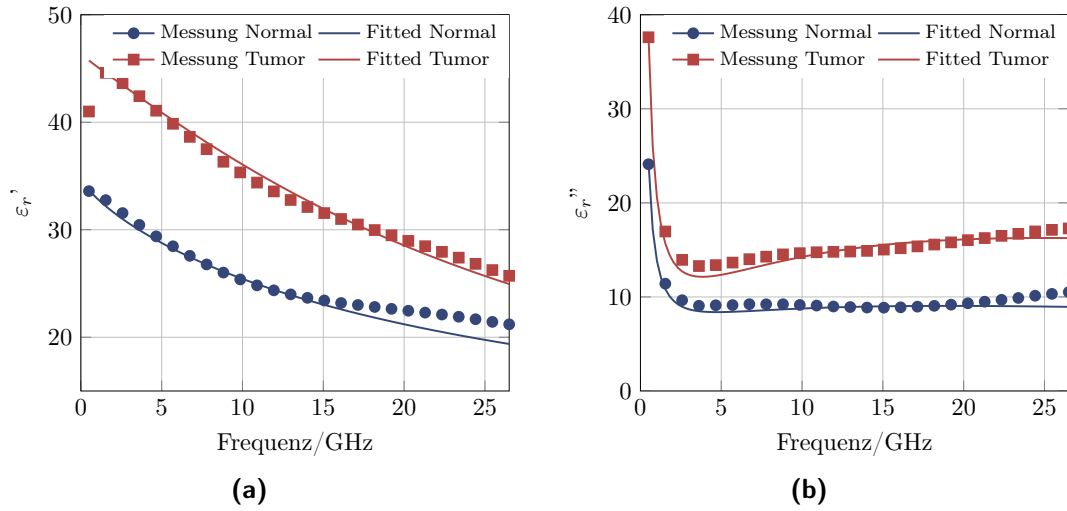


Abbildung 4.5: Fitting der Messungen durch das Cole-Cole Modell des (a) Realteils und (b) Imaginärteils der relativen Permittivität.

$$\Delta(\omega) = \left\| \frac{\underline{\epsilon}_{\text{Tumor}}(\omega) - \underline{\epsilon}_{\text{Normal}}(\omega)}{\underline{\epsilon}_{\text{Normal}}(\omega)} \right\|. \quad (4.1)$$

Aus den Mittelwerten der gemessenen Permittivitäten von den einzelnen Patienten wurde der dielektrische Kontrast Δ über der Frequenz gebildet. Die daraus resultierenden fünf Kurven, welche den dielektrischen Kontrast in Prozent über der Frequenz abbilden, sind in Abbildung 4.7 dargestellt. Der dielektrische Kontrast weist eine hohe Variation bei den verschiedenen Patienten auf. Während der maximale Kontrast von Patient 3 bei 28,9 % liegt, zeigen die Messungen der Probe von Patient 2 einen maximalen Kontrast von 60,9 %. Zudem ist eine Frequenzabhängigkeit des patienten-spezifischen Kontrastes mit lokalen Maxima bei 11,37 GHz, 12,56 GHz, 11,91 GHz, 9,24 GHz und 7,85 GHz jeweils für die Patienten 1, 2, 3, 4 und 5 sichtbar. Aus der limitierten Anzahl von Patienten, kann keine Aussage über den Einfluss zwischen Primär- und Sekundärtumoren auf den dielektrischen Kontrast getroffen werden. Die Tatsache, dass ein lokales Maximum bei der Berechnung des dielektrischen Kontrastes erreicht wird, spricht für das Vorhandensein eines bestimmten Relaxationsprozesses im Gewebe, welches in Relation zu dem erhöhten Wassergehalt von Tumorgewebe steht. Bezogen auf die Sensitivitätsanforderungen einer Mikrowellen-basierten Tumordetektion ergibt sich ein Frequenzbereich

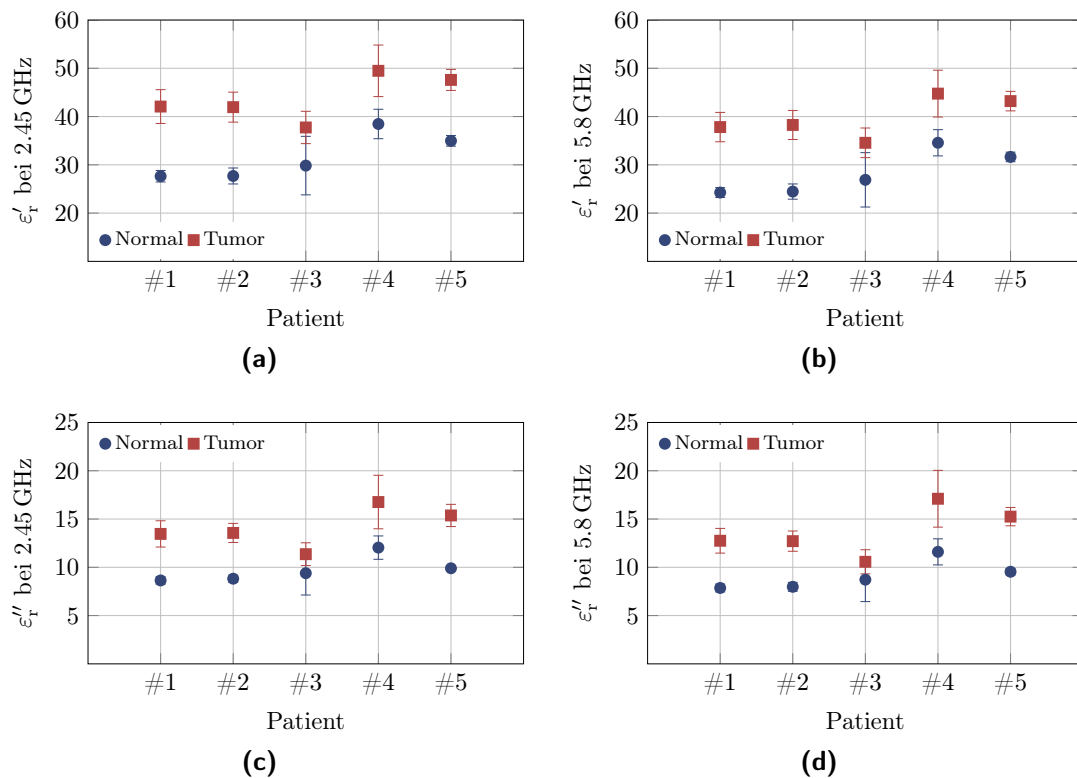


Abbildung 4.6: Mittelwert und Standardabweichung der gemessenen komplexen Permittivität von normalem und Tumorgewebe pro Patient bei (a),(c) 2,45 GHz und (b),(d) 5,8 GHz.

zwischen 8 GHz und 12 GHz mit einem maximalen dielektrischen Kontrast. Aufgrund der physikalischen Limitation der Eindringtiefe des elektromagnetischen Felds mit steigender Frequenz, würden Mikrowellensensoren mit einer solchen Arbeitsfrequenz jedoch limitierte Eindringtiefen aufweisen.

4.3 Fazit der klinischen Studie

Die vorgestellte klinischen Studie umfasst Messungen der komplexen Permittivität von frisch resizierten menschlichen Leberproben bestehend aus tumorösem und gesundem Gewebe im Frequenzbereich zwischen 0,5GHz bis 26,5GHz. Die Ergebnisse, speziell die des patienten-spezifischen Unterschieds der dielektrischen

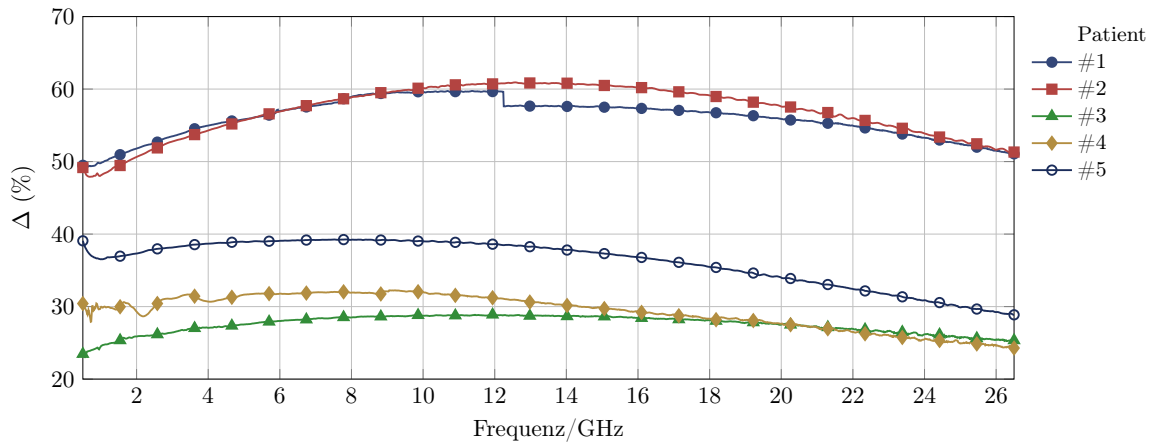


Abbildung 4.7: Dielektrischer Kontrast Δ der fünf Patienten zwischen normalem und Tumor Lebergewebe als Funktion über die Frequenz.

Eigenschaften, stellen die Basis für weitere Untersuchungen eines Mikrowellensystems zur Detektion von Tumorzellen während der MWA dar. Aus der relativ hohen Standardabweichung aller Messungen des normalen Lebergewebes geht hervor, dass die individuellen Patienten unterschiedliche physiologische Voraussetzungen mitbringen. Die Standardabweichung der Messungen des normalen Lebergewebes pro Patient dagegen ist sehr gering, da die Leber an sich eine homogene Struktur aufweist. Betrachtet man die Standardabweichung des Tumorgewebes der einzelnen Patienten dagegen, sprechen die höheren Werte für eine eher unregelmäßige Gewebestruktur im Tumor. Trotz der höheren Standardabweichung des Tumorgewebes, lassen die gemessenen dielektrischen Eigenschaften eine Aussage über das Vorhandensein von Tumorgewebe im Kontrast zu normalem Gewebe zu. Allerdings muss diese Aussage individuell pro Patient getroffen werden, da, basierend auf den Messdaten der fünf Patienten, kein genereller Schwellwert der komplexen Permittivität definiert werden konnte. Daraus folgt, dass für die Mikrowellen-basierte Detektion von Lebertumoren eine individuelle Bestimmung des dielektrischen Kontrastes notwendig ist, so wie es das Dual-Mode Mikrowellenapplikator Konzept vorsieht. Dabei wird während der Positionierung eine ständige Kontrolle der umliegenden Permittivität ermöglicht, sodass Permittivitätsveränderungen erkannt werden. Als Konsequenz für weitere Mikrowellen-basierte Detektionssysteme für Lebertumore kann abgeleitet werden, dass die Anwendung von Datenblättern mit Schwellwerten für die Unterscheidung zwischen gesundem und malignem Gewebe nicht praktikabel ist, sondern eine auf den Patienten abgestimmte Permittivitätsmessung durchgeführt werden muss.

5 Planares Resonatorarray zur Detektion und Ablation von Tumorzellen

Generell können Methoden zur Charakterisierung von dielektrischen Materialeigenschaften in zwei Gruppen unterteilt werden, die nicht-resonanten und resonanten Methoden. Nicht-resonante Methoden sind in der Regel breitbandig und werden häufig genutzt, um ein generelles Wissen über einen Frequenzbereich zu erhalten. Resonante Methoden dagegen bieten die Möglichkeit einer sehr genauen Materialcharakterisierung bei einer oder mehreren diskreten Frequenzen. Dabei wird die Relation zwischen der Resonanzfrequenz und Bandbreite der Resonanz einer Struktur und dem Material, welches diese Struktur umgibt genutzt. Durch Veränderungen des umgebenen Materials, beispielsweise die Einbringung einer Materialprobe mit unbekannten dielektrischen Eigenschaften, verändert sich auch die Resonanzfrequenz und Bandbreite der Resonanz. Durch diesen Effekt können dielektrische Eigenschaften von unbekannten Materialien bei der jeweiligen Resonanzfrequenz bestimmt werden. Dabei können Resonatoren aus sämtlichen Formen, Größen und Materialien bestehen und neben der Materialcharakterisierung noch weitere Anwendungsfelder bedienen. Dazu zählen beispielsweise die Auslegung von Filtern [Sch+18] oder als RFID Tag [Jim+18]. In der vorangegangenen Dissertation von Dr.-Ing. Margarita Puentes, wurden planare Resonatorarrays als Dual-Mode Applikatoren zur Detektion und thermischer Ablation von Gewebe vorgestellt. Das Konzept basiert auf der planaren Anordnung von Split-Ringresonatoren (SRRen) mit verschiedenen Resonanzfrequenzen, welche durch konventionelle Leitungsstrukturen angeregt werden. In dem Detektionsmodus des Sensor-Arrays, wurden Veränderungen der dielektrischen Eigenschaften des umliegenden Gewebes durch eine Verschiebung der Resonanzfrequenz des jeweiligen Resonators bestimmt. Sobald eine Abnormalität detektiert ist, wird der Behandlungsmodus aktiviert, indem die Eingangsleistung an der Frequenz erhöht wird, wo eine Frequenzverschiebung erkannt wurde. In Abbildung 5.1 ist eine schematische Darstellung dieses Konzepts gegeben. Die vorangegangenen Arbeiten beinhalten Betrachtungen des Sensor De-

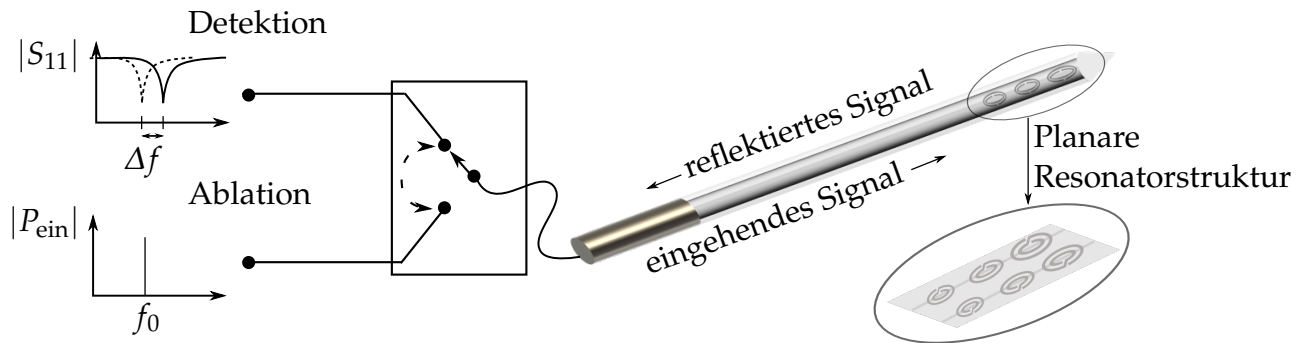


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung des Resonator-basierten Dual-Mode Konzepts.

signs, um aus der Interaktion mit organischem Gewebe ein dielektrisches Bild zu extrahieren. Es wurden verschiedene Labormuster von 1D und 2D Resonatorarrays gefertigt, um eine räumliche Auflösung von dielektrischen Veränderungen zu erhalten [Pue+12b]. Im nächsten Schritt wurden Experimente durchgeführt, um Temperaturerhöhungen an bestimmten Resonatoren zu erreichen [Pue14]. Somit verifizieren diese Labormuster die prinzipielle Funktionsfähigkeit des Dual-Mode Applikators, jedoch sind sie nicht geeignet für die Integration in minimal-invasive Werkzeuge für die operative Behandlung [Pue+14].

Daher war eine erste Herausforderung der vorliegenden Arbeit die Miniaturisierung und Integration von planaren Sensorstrukturen in ein nadelförmiges Operationswerkzeug, welches für die Mikrowellenablation eingesetzt werden könnte, zu realisieren. Bei der Entwicklung von Resonator-basierten Strukturen zur Detektion von Tumorzellen ist die Miniaturisierung ein wichtiger Faktor. Aus dem Grund wurden SRRen mit einer sehr kleinen elektrischen Größe als resonante Elemente untersucht. Im folgenden Kapitel wird zunächst auf die theoretischen Grundlagen zur Kopplung und Resonanzfrequenz dieses Resonatortyps und dessen Komplementär eingegangen. Darauf basierend werden oval-geformte SRRen als Weiterentwicklung zum konventionellen SRR vorgestellt, um sowohl die Anforderungen der minimalen Abmessungen, als auch der maximalen Resonanzfrequenz zu erfüllen. Im Anschluss wird in mehreren Schritten die Entwicklung der verschiedenen Demonstratoren von Resonator-basierten Dual-Mode Applikatoren vorgestellt. Es werden Simulationen und Messungen zu dem Detektions- und Behandlungsmodus gezeigt, sowie auf Herausforderungen der Miniaturisierung und Integration der planaren Sensoren eingegangen. Abschließend werden die Ergebnisse von MRT Aufnahmen des Demonstrators vorgestellt.

5.1 Grundlagen zu Split-Ringresonatoren und deren Komplementären

Der konventionelle, sogenannte „edge-coupled“ SRR, zuerst beschrieben von Pendry et al. [Pen+99], besteht aus zwei konzentrisch ausgerichteten, metallischen, geschlitzten Ringen auf einem dielektrischen Substrat. Eine schematische Darstellung dieser Struktur ist in Abbildung 5.2 (a) gegeben. Durch ein zeit-harmonisches externes magnetisches Feld der Kreisfrequenz ω entlang H_0 , wird ein Stromfluss in den Ringen induziert, welcher durch die Kapazitäten in den Schlitzten der Struk-

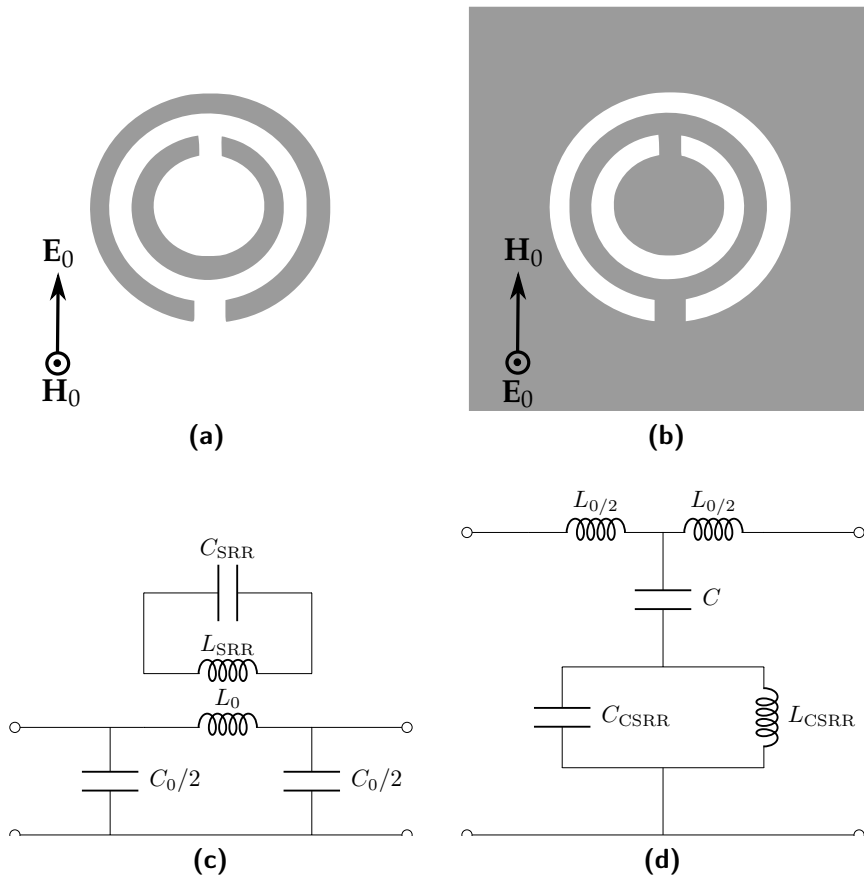


Abbildung 5.2: Darstellung eines (a) Split-Ringresonators (SRR) und (b) komplementären Split-Ringresonators (CSRR) sowie die dazugehörigen Ersatzschaltbilder des gekoppelten (c) SRR und (d) CSRR. Die graue Fläche bildet die Metallisierung ab.

tur geschlossen wird. Im verlustfreien Fall, kann der SRR als LC Resonanzkreis modelliert werden [Mar+03a]. Das Komplementär des SRRs, im englischen „Complementary split ring resonator“ (CSRR), entspricht der Negativ Abbildung des SRRs und ist dargestellt in Abbildung 5.2 (b). Wenn die Effekte durch die Dicke und Verluste der Metallisierung vernachlässigt werden, entspricht der CSRR dem dualen Gegenstück des SRRs. Gemäß des Dualismus der beiden Resonatoren, kann der CSRR durch ein elektrisches Feld entlang E_0 angeregt werden [Bae+05]. Sowohl SRRen als auch CSRRen weisen Kreuzpolarisationseffekte auf, sodass eine Kopplung beider Resonatoren sowohl durch ein magnetisches als auch elektrisches Feld möglich ist. Diese Effekte sind jedoch klein gegenüber der dominanten magnetischen beziehungsweise elektrischen Kopplung für den SRR und CSRR [Bae+05]. In planarer Topologie können die magnetische und elektrische Anregung der Resonatoren durch eine Koplanare Wellenleitung (engl. *Coplanar Waveguide*, CPW) und Mikrostreifenleitung (engl. *Microstripline*, MS) realisiert werden. In Resonanz ist die geometrische Abmessung von SRRen und CSRRen klein gegenüber der Wellenlänge. Aus dem Grund können die Strukturen, bestehend aus einer Leitungsstruktur beladen mit einem Resonator, durch ein Netzwerkmodell mit konzentrischen Bauteilen dargestellt werden. Das Ersatzschaltbild einer SRR-beladenen Leitungsstruktur ist in Abbildung 5.2 (c) gegeben, wobei die C_0 und L_0 die Induktivität und Kapazität pro Längeneinheit der Leitung darstellen und die magnetische Kopplung des SRRs an die Leitung durch die Kopplungsinduktivität M beschrieben ist. Der SRR selbst kann durch einen Resonanzkreis mit der Kapazität C_{SRR} und Induktivität L_{SRR} modelliert werden [Mar+03b]. Das Netzwerkmodell der CSRR-beladenen Leitungsstruktur ist in Abbildung 5.2 (d) gegeben. Auch hier entsprechen L_0 und C_0 der Induktivität und Kapazität der Leitung pro Längeneinheit. Die elektrische Kopplung des Resonanzkreises, bestehend aus der Kapazität C_{CSRR} und der Induktivität L_{CSRR} , kann durch die serielle Verbindung an die Leitungskapazität C_0 modelliert werden [Bae+05]. Aus den gegebenen Ersatzschaltbildern können die folgenden Resonanzfrequenzen für den gekoppelten SRR $\omega_{0,\text{SRR}}$ und CSRR $\omega_{0,\text{CSRR}}$ an eine planare Leitung hergeleitet werden

$$\omega_{0,\text{SRR}} = \frac{1}{\sqrt{L_{\text{SRR}}C_{\text{SRR}}}} \quad (5.1)$$

$$\omega_{0,\text{CSRR}} = \frac{1}{\sqrt{L_{\text{CSRR}}(C_{\text{CSRR}} + C_0)}}. \quad (5.2)$$

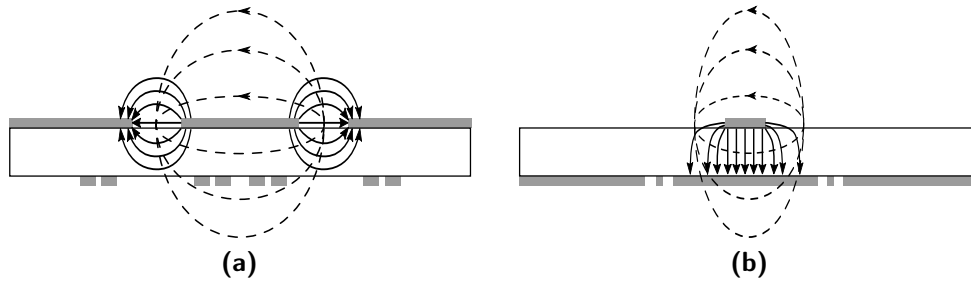


Abbildung 5.3: Feldverteilung der Kopplung zwischen (a) SRR und CPW sowie (b) CSRR und MS. Die gestrichelten Linien geben die Magnetfeldlinien und die durchgezogenen Linien die elektrischen Feldlinien an.

5.1.1 Einfluss der Kopplung zwischen Resonatorelement und Leitung auf die Sensitivität

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Kopplungs-Anordnung zwischen Leitung und den Resonatoren. Für die spätere Anwendung als Dual-Mode Applikator, ist jedoch die räumliche Trennung zwischen der Leitungsstruktur und dem Resonator wichtig, um zusätzliche Hotspots während der Ablation durch Kreuzkopplung zu vermeiden [Pue+12a]. Diese würden zu der Verletzung von gesundem Gewebe führen. Aus dem Grund ist eine Topologie zu bevorzugen, in der sich die Leitungsstruktur und die Resonatoren auf verschiedenen Seiten des Substrats befinden. Zudem erweist sich eine solche bi-metallische Struktur als platz-effizienter gegenüber einer Strukturierung von Leitung und Resonator auf einer Seite des Substrats. Dieser Aspekt ist vor allem wichtig für die Miniaturisierung des Sensor-Arrays. Die magnetische Anregung von SRRen durch eine CPW wird durch die Ausrichtung der Ringzentren an den Schlitzen der Leitungsstruktur erreicht. Gemäß des Dualismus zwischen SRR und CSRR wird der CSRR durch die MS angeregt, wobei das Zentrum des Resonators zentral zum Leitungsstreifen ausgerichtet ist. Die beschriebenen Topologien und die dazugehörige Feldverteilung sind in Abbildung 5.3 gegeben.

Die Auswirkung der Kopplung zwischen Resonatorelement und Leitungsstruktur auf die Sensitivität des Sensors ist ein wichtiger Faktor zur Beurteilung welche Topologie für die weitere Entwicklung bevorzugt wird. Aus dem Grund wurde der Einfluss der magnetischen und elektrischen Kopplung auf die Detektionsmodus-Eigenschaften des Dual-Mode Applikators untersucht. Die Veränderungen der dielektrischen Eigenschaften des Materials, welches den Resonator umgibt, kann durch eine zusätzliche Kapazität parallel zu der Ringkapazität C_{SRR} oder C_{CSRR} im Ersatzschaltbild dargestellt werden. Durch die Erweiterung der Gleichungen mit der

zusätzlichen Kapazität ΔC (5.1)(5.2) ergibt sich die verschobene Resonanzfrequenz für den magnetisch gekoppelten SRR und elektrisch gekoppelten CSRR zu

$$\omega_m = \frac{1}{\sqrt{L_{SRR}(C_{SRR} + \Delta C)}} \quad (5.3)$$

$$\omega_e = \frac{1}{\sqrt{L_{CSRR}(C_{CSRR} + C_0 + \Delta C)}}. \quad (5.4)$$

Somit kann die relative Frequenzverschiebung für die beiden Fälle wie folgt bestimmt werden

$$\frac{\Delta\omega_m^2}{\omega_m^2} = \frac{\Delta C}{C_{SRR} + \Delta C} \quad (5.5)$$

$$\frac{\Delta\omega_e^2}{\omega_e^2} = \frac{\Delta C}{C_{CSRR} + C_0 + \Delta C}. \quad (5.6)$$

Die relative Frequenzverschiebung des elektrisch gekoppelten Resonators weist eine Abhängigkeit von der Kopplungskapazität C_0 auf. Dies führt zu einem Trade-off zwischen der Kopplungsstärke und der relativen Frequenzverschiebung. Je stärker die elektrische Kopplung zwischen Resonator und Leitung, desto mehr Energie ist in dem Resonator angeregt. Jedoch sinkt somit auch der Einfluss von Permittivitätsänderungen, ausgedrückt durch ΔC , auf die relative Resonanzfrequenzverschiebung. Um diese Abhängigkeit zu verdeutlichen, wurden Berechnungen der relativen Frequenzverschiebung aus Gleichung (5.6) mit realen Parametern für die konzentrierten Bauelementen des CSRR-Netzwerkmodells angestellt. Diese Parameter wurden im Rahmen der Arbeit von Bonache et al. [Bon+06] aus Messungen mit einer CSRR-beladenen Mikrostreifenleitung extrahiert und präsentieren somit reale Werte, um den Einfluss der Kopplungskapazität auf die relative Resonanzfrequenzverschiebung zu analysieren. Die Kopplungskapazität beträgt in dem gegebenen Beispiel $C_0 = 4,43$ pF und die Ringkapazität des CSRRs $C_{CSRR} = 4,06$ pF. In Abbildung 5.4 ist die relative Frequenzverschiebung des elektrisch gekoppelten CSRRs als Funktion der Kopplungskapazität C dargestellt. Diese wurde im Bereich zwischen 0,443 pF bis 8,417 pF angenommen, was einer Veränderung von -90% bis 90% der initialen Kopplungskapazität entspricht. Die Erhöhung der Kopplungskapazität C führt zu einer geringeren relativen Frequenzverschiebung. Die Kopplungsanordnung von SRR-beladener CPW weist dagegen eine maximale Frequenzverschiebung auf, die im Idealfall unabhängig von der Kopplung zwischen Leitung und Resonator ist. Aus dem Grund, wird im Rahmen dieser Arbeit diese Topologie weiter verfolgt.

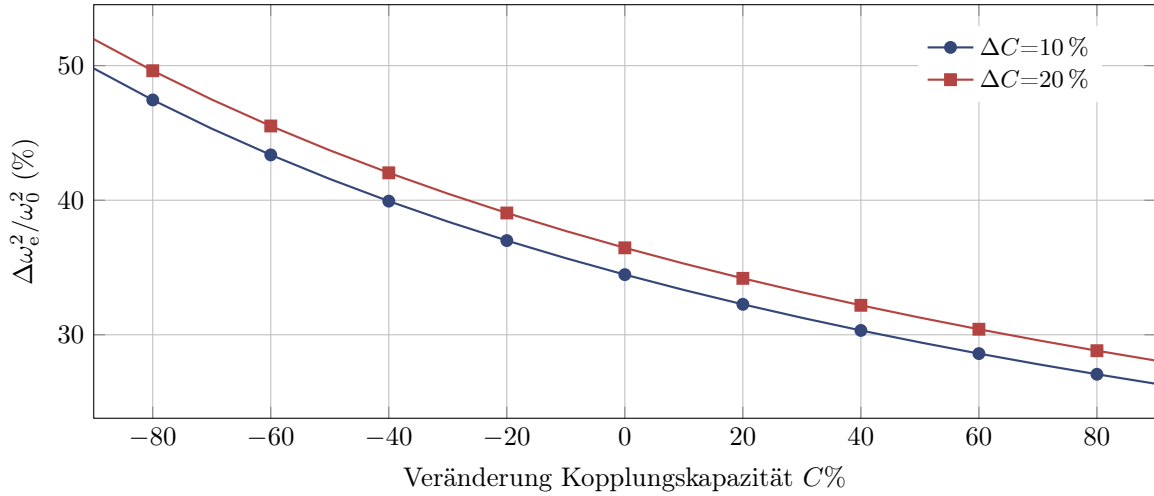


Abbildung 5.4: Relative Resonanzfrequenzverschiebung eines elektrisch gekoppelten CSRR als Funktion der Veränderung der Kopplungskapazität C .

5.1.2 Oval-geformte Split-Ringresonatoren

Für den Einsatz als Dual-Mode Applikator in einem minimal-invasiven Operationswerkzeug, ist die maximale Größe der Ringresonatoren eine starke Limitation. Der Durchmesser des Applikators sollte kleiner als 2 mm sein. Auch wenn SRREN bereits eine kleine elektrische Größe bei Resonanz aufweisen, würden die für die Kopplung an die CPW paarweise angeordnete kreisförmigen Resonatoren unter Beachtung der Größenbeschränkung zu einer Resonanzfrequenz von über 30 GHz führen [Rei+16b]. Dies ist außerhalb des im Kapitel 2.2 bevorzugten Bereichs der Operationsfrequenz für die Ablation. Um die Resonanzfrequenz zu senken und gleichzeitig im Rahmen der vorgegeben Größe zu bleiben, wurde in dieser Arbeit die Entwicklung hin zu oval-geformten SRREN vorangetrieben. In Abbildung 5.5 ist die Darstellung eines kreisförmigen und oval-geformten SRREN mit den dazugehörigen geometrischen Parametern gegeben. Basierend auf einer detaillierten elektromagnetischen Analyse von SRREN in [MMR02], ergibt sich die Ringkapazität C_{SRR} aus zwei seriellen Kapazitäten, welche jeweils die Kapazität zwischen den Ringen einer Hälfte des kreisförmigen SRREN beschreibt. Die Gesamtkapazität C_{SRR} als Funktion des Radius r_0 und der Kapazität pro Längeneinheit zwischen den beiden konzentrisch ausgerichteten Ringen C_{pul} kann wie folgt berechnet werden

$$C_{\text{SRR}} = \frac{\pi r_0 C_{\text{pul}}}{2} \quad (5.7)$$

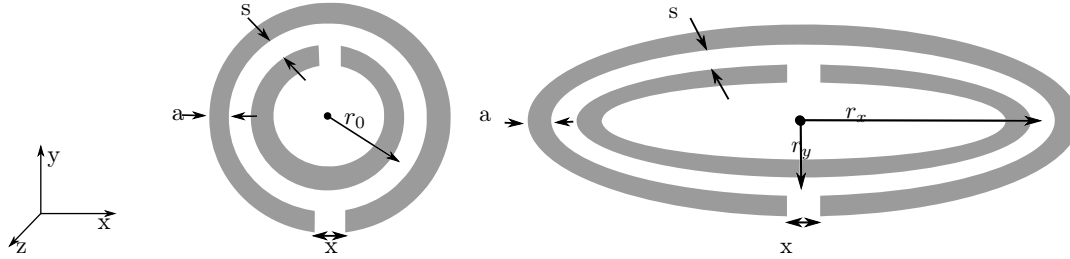


Abbildung 5.5: Darstellung der geometrischen Parameter eines kreisförmigen und oval-geformten SRRs.

Die Induktivität L_{SRR} des SRRs kann mittels der Induktivität eines Ringes mit dem durchschnittlichen Radius r_0 und dem kreisförmigen Querschnitt mit dem Durchmesser der ursprünglichen Ringe a berechnet werden. Die Eigeninduktivität eines Ringes mit kreisförmigem Querschnitt kann durch die folgende Gleichung approximiert werden [RC08]

$$L_{\text{SRR}} = \mu_0 r_0 \left(\ln \frac{2 \cdot 8 r_0}{a} - 1.75 \right). \quad (5.8)$$

Für den oval-geformten SRR müssen die Berechnung der Ringkapazität und Induktivität dem veränderten Umfang einer Ellipse U_{Ellipse} angepasst werden. Dieser ist definiert als

$$U_{\text{Ellipse}} = 4 r_x E\left(e, \frac{\pi}{2}\right), \quad (5.9)$$

wobei die Funktion E das elliptische Integral zweiter Ordnung darstellt

$$E\left(e, \frac{\pi}{2}\right) = \int_0^{\pi/2} \sqrt{1 - e^2 \sin^2(\varphi)} d\varphi. \quad (5.10)$$

Das Integral ist eine Funktion der Exzentrizität der Ellipse

$$e = \frac{\sqrt{r_x^2 - r_y^2}}{r_x}, \quad (5.11)$$

welche numerisch gelöst werden kann. Wie in Abbildung 5.5 dargestellt, beschreiben r_x und r_y jeweils die Radii der großen und kleinen Halbachse des oval-geformten SRR. Durch Einsetzen dieser geometrischen Relation in die Gleichungen (5.7) und (5.8), können Näherungsformeln für die Ringkapazität C_{ovalSRR} und die Induktivität L_{ovalSRR} des oval-geformten SRRs hergeleitet werden

$$C_{\text{ovalSRR}} = 2r_x E(e) \cdot C_{\text{pul}} \quad (5.12)$$

$$L_{\text{ovalSRR}} = \frac{2}{\pi} \mu_0 r_x E(e) \left(\ln \frac{32r_x E(e)}{\pi a} - 1.75 \right) \quad (5.13)$$

Um die Genauigkeit der vorgestellten Herleitung der Näherungsformeln für die Resonanzfrequenz eines oval-geformten SRR zu verifizieren, wurden die theoretisch berechneten Resonanzfrequenzen mit Ergebnissen aus Simulationen der Ringstruktur verglichen. Die Vollwellensimulation wurden in CST Studio Suite mit dem Eigenmodesolver durchgeführt, wobei die Metallisierung der Ringstruktur als perfekt-leitend angenommen wurde. Die Anregung wurde mittels eines planaren Welleneinfalls mit dem Magnetfeld in axialer Richtung des Ring simuliert. Der Vergleich der berechneten und simulierten Resonanzfrequenzen ist in Abbildung 5.6 für die Variation des großen Halbachsen-Radius und der Ringbreite a dargestellt. Der Abstand der Ringe s sowie der kleine Halbachsen-Radius r_y wurden als konstant angenommen. Die Abhängigkeit der Resonanzfrequenz von den geometrischen Parameter führt zu nachvollziehbaren Relationen. Durch den größeren Umfang der Ellipse, steigen die Induktivität und Kapazität des Resonators, wodurch der Wert der Resonanzfrequenz abfällt. Dagegen führt die Erhöhung des Ringumfangs a zu einer sinkenden Eigeninduktivität des Rings und somit zu einer steigenden Resonanzfrequenz.

5.2 Demonstratorentwicklung

Bei der Entwicklung von Demonstratoren des Resonator-basierten Mikrowellen-applikators wurden die Größe, die Schnittstelle der elektrischen Verbindung und

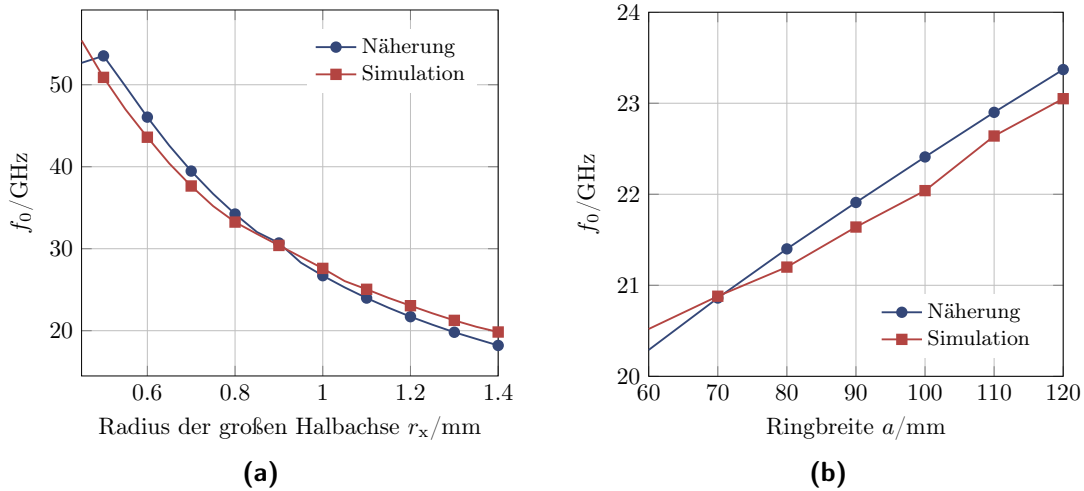


Abbildung 5.6: Vergleich von den berechneten Näherungen und den simulierten Werten für die Resonanzfrequenz von ovalen SRREN in Abhängigkeit (a) des Radius der großen Halbachse r_x und (b) der Ringbreite c . Der Spalt zwischen den Ringen ist $s = 60 \mu\text{m}$ und der Radius der kleinen Halbachse ist $r_y = 0,45 \text{ mm}$.

das mechanische Packaging für den Einsatz als minimal-invasives Operationswerkzeug untersucht. Der grundsätzliche Aufbau der planaren Struktur ist in Abbildung 5.7 (a) und das dazugehörige Ersatzschaltbild der Struktur beladen mit umliegenden Gewebe in Abbildung 5.7 (b) dargestellt. Der planare Sensoraufbau besteht aus einer CPW Leitung auf einer Seite des Substrats und den zentral an den Leitungsschlitten positionierten oval-geformten SRREN auf der gegenüberliegenden Substratseite. Zusätzlich ist eine Isolationsschicht notwendig, die die Resonatoren vor den hohen Verlusten des Gewebes schützt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst die notwendige Miniaturisierung der planaren Struktur untersucht und anschließend das Packaging adressiert. Die beiden Schritte werden in den folgenden Abschnitten erläutert und durch Messungen evaluiert.

5.2.1 Miniaturisierung der Struktur

Die Miniaturisierung der Struktur stellt die Basis für die spätere Integration in ein minimal-invasives Operationswerkzeug dar. Für den Einsatz zur Detektion von Permittivitätsänderungen aufgrund von Tumorgewebe werden Resonanzfrequenzverschiebungen ausgewertet. Die Ergebnisse zur Untersuchung der Miniaturisierung des planaren Dual-Mode Applikators wurden veröffentlicht [Rei+16a]. Die

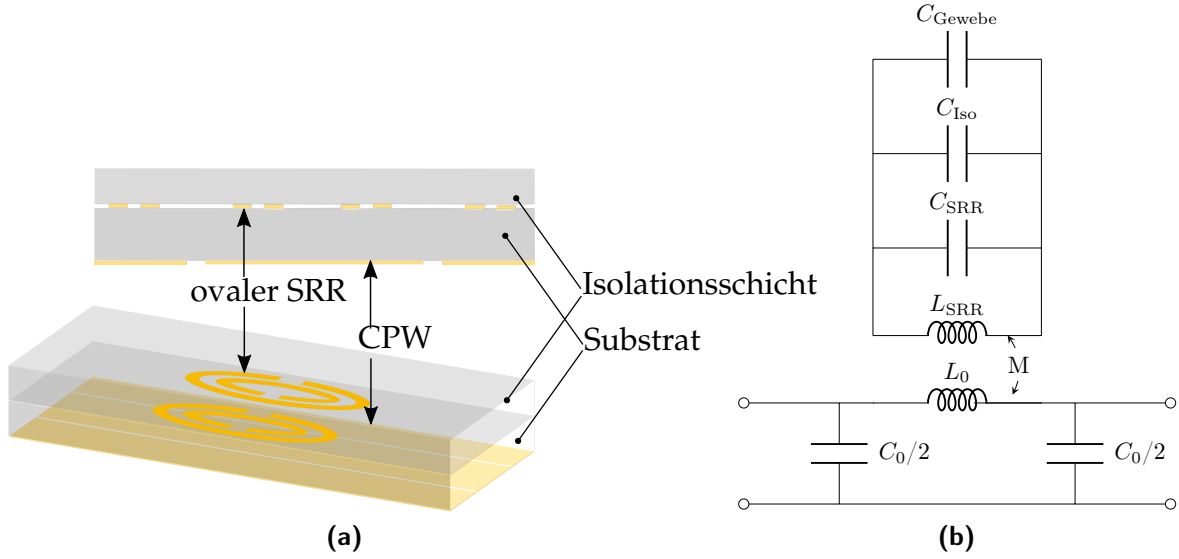


Abbildung 5.7: (a) Schematische Darstellung der planaren Resonatorstruktur und (b) das dazugehörige Ersatzschaltbild.

Resonanzfrequenz der beladenen Struktur ergibt sich aus dem Ersatzschaltbild in Abbildung 5.7 (b) und ist eine Funktion der Permittivität des umliegenden Gewebes gemäß

$$\omega_0 = \sqrt{\frac{1}{L_{\text{SRR}}(C_{\text{SRR}} + C_{\text{Iso}} + C_{\text{Gewebe}})}}. \quad (5.14)$$

Die Änderung der Permittivität von normalem zu tumorösem Gewebe führt zu einem größeren Wert der Kapazität C_{Gewebe} . Die relative Resonanzfrequenzverschiebung ergibt sich somit zu

$$\frac{\Delta\omega^2}{\omega_0^2} = \frac{C_{\text{Normal}} - C_{\text{Tumor}}}{C_{\text{SRR}} + C_{\text{Iso}} + C_{\text{Tumor}}}, \quad (5.15)$$

wobei C_{Tumor} und C_{Normal} jeweils die äquivalenten Kapazitäten für den Fall darstellen, dass der Resonator mit tumorösem und normalem Gewebe umgeben ist. Aus der Gleichung (5.15) folgt eine Abhängigkeit zwischen der relativen Resonanzfrequenzverschiebung und den Kapazitäten C_{SRR} und C_{Iso} . Der Wert der Ringkapazität C_{SRR} wird hauptsächlich durch den Radius der großen Halbachse r_x bestimmt. Die

Kapazität C_{Iso} hängt von den Materialeigenschaften sowie der Dicke der Isolation t_{Iso} ab. Für die Auslegung des Resonators sind die geometrischen Parameter so zu wählen, dass die relative Resonanzfrequenzverschiebung maximiert wird. Zur Auswertung dieser Parameter wird die Gütezahl G bestimmt, welche die relative Resonanzfrequenzverschiebung sowie die Veränderung der Form des Resonanz-Peaks einbezieht

$$G = \frac{\Delta f}{B_{\text{1dB}}} \quad (5.16)$$

Als Material für das Substrat und die Isolation wurde dünnes Glas vom Typ MEMpax[®] (Schott AG, Mainz) gewählt. Dieses weist eine Permittivität von $\epsilon_r = 4.6$ auf und hat geringe Verluste auch bei höheren Frequenzen ($\tan(\delta) = 0.006$ bei 12 GHz). Glas ist ein bio-kompatibles Material, auf dem feine Strukturierungen mit Dimensionen im μm -Bereich realisiert werden können. Diese Eigenschaft ist wichtig hinsichtlich der gegebenen Limitation der Größen der Resonatorstruktur von maximal 2 mm im Durchmesser. Das Glas ist in verschiedenen Dicken verfügbar. Die relevanten Abmessungen für diese Anwendung liegen zwischen 200 μm und 400 μm . Ein dünneres Glas führt zu einer wesentlich schwierigeren Herstellung, da es sehr leicht bricht. Bei der Verwendung eines Glassubstrats mit einer Dicke größer als 400 μm verringert sich die elektromagnetische Kopplung zwischen der planaren Leitung und der Resonatoren. Die Gütezahl G der Struktur mit variierenden

Tabelle 5.1: Gütezahl der Resonanz für verschiedene Isolationsschicht Dicken und große Halbachsen Radii.

$t_{\text{Iso}}/\mu\text{m}$	r_x/mm	$\Delta f/\text{MHz}$	$B_{\text{1dB}}/\text{MHz}$	$G/\%$
200	1	24	745	3.22
	1.2	22.1	443.2	4.98
	1.4	18	292.3	6.16
300	1	20	430	4.65
	1.2	19	269.7	7.04
	1.4	8	181	4.41
400	1	6	133	4.51
	1.2	6	183.8	3.26
	1.4	6	257.4	2.33

geometrischen Parametern wurde mittels transienten Vollwellensimulationen in CST Studio Suite bestimmt. Dabei wurden verschiedene Isolationsschichtdicken r_{Iso} und Radii der großen Halbachsen r_x der Struktur beladen mit normalem und tumorösem Gewebe angenommen. Durch eine Erhöhung der Isolationsschicht, verringert sie die Kapazität C_{Iso} , wodurch die Gütezahl G steigt. Allerdings ist dieses Verhalten nur bis zu einer bestimmten maximalen Schichtdicke zu erkennen, da die Eindringtiefe des elektromagnetischen Feldes begrenzt ist. Eine weitere Erhöhung der Isolation führt zu weniger Feldanteilen in dem auszuwertenden Gewebe und somit zu einer geringeren Gütezahl. Diese Relation ist der Tabelle 5.1 zu entnehmen. Die Kombination einer Isolationsschichtdicke von $t_{\text{Iso}}=300\text{ }\mu\text{m}$ und einem Radius der großen Halbachse $r_x=1,2\text{ mm}$ führt zu einem maximalen Wert der Gütezahl G .

Bei der Herstellung der Struktur wurde ein sukzessiver photolithografischer Prozess angewandt, um eine zweiseitige Metallisierung der Struktur zu realisieren. Dafür wurden zunächst beide Seiten des Substrats mit einer Chrom-Gold Schicht als Startschicht bedampft. Während der Strukturierung einer Seite des Substrats wurde die jeweils andere Seite durch einen Photolack sowie einer Klebefolie abgedeckt. Abschließend erfolgt das Ätzen der Startschicht von beiden Seiten des Substrats zur gleichen Zeit. Bei dem Prozess ist vor allem die präzise Ausrichtung des Mittelpunkts der SRRen zentral zu den Leitungsschlitzten der CPW wichtig. Die Dimension des Leitungsstreifens der CPW ist so ausgelegt, dass der Radius der kleinen Halbachse r_y des Resonator-Paares maximal groß gewählt werden kann, ohne dass es zu einer Überschneidung der Ringe kommt. Die Breite der Leitungsschlitzte wird daraufhin so bestimmt, dass eine Leitungsimpedanz von $50\text{ }\Omega$ erreicht wird. An den Enden der Struktur wurde ein lineares Taper ausgelegt, um für Messungen mit On-wafer Proben die elektrische Verbindung zwischen Struktur und dem Messsequipment herzustellen. Die Vorder- und Rückseite eines strukturierten Prototyps sind in Abbildung 5.8 gegeben. Die Länge und Breite des Labordemonstrators sind jeweils 12 mm und 2 mm . Die oval-geformten SRRen weisen einen kleinen Halbachsenradius von $r_y=0,45\text{ mm}$ und großen Halbachsenradius von $r_x=1,2\text{ mm}$ auf. Die Ringbreite a beträgt $0,12\text{ mm}$, der Abstand der Ringe s ist $0,06\text{ mm}$ und der Schlitz der Ringe hat eine Breite von $x=0,1\text{ mm}$.

On-wafer Messungen

Die zwei Operationsmodi der planaren Resonatorstruktur zur Detektion und Ablation von tumorösem Gewebe wurden mit einem On-wafer Messaufbau ausgewertet. Somit wurde zunächst die Machbarkeit der Miniaturisierung getestet, ohne die

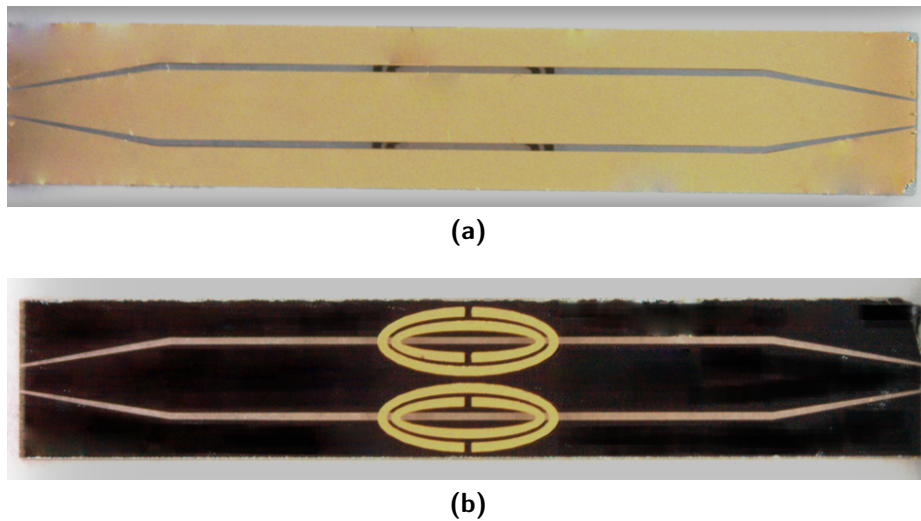


Abbildung 5.8: (a) Vorderseite mit Leitungsstruktur und (b) Rückseite mit Ringresonatoren des miniaturisierten Dual-Mode Applikators. Die Metallisierung besteht aus einer Chrom-Gold Beschichtung mit einer Dicke von 2 µm.

Berücksichtigung der notwendigen weiteren Untersuchungen hinsichtlich eines passenden Übergangs zwischen der planaren Struktur und des externen Messaufbaus. Es wurden On-wafer Proben mit einem Pitch-Abstand von 250 µm genutzt, um eine elektrische Verbindung zwischen der planaren CPW und dem jeweiligen Messaufbau für die Detektion und Ablation herzustellen. Eine Haltevorrichtung fixiert die Struktur bei der Kontaktierung mit den On-wafer Proben. Zusätzlich bietet diese Halterung Platz für die Isolationsschicht und Materialien, mit denen die Resonatoren beladen werden. Der unbeladene Fall wird durch den Einsatz von Rohacell mit einer relativen Permittivität von $\epsilon_r \approx 1$ realisiert. Dieser Aufbau ist in Abbildung 5.9 dargestellt.

Detektionsmodus

Für die Auswertung des Detektionsmodus wird die Resonanzverschiebung des Resonators gemessen, wenn dieser mit verschiedenen Materialien umgeben sind. Dafür wurden Phantome genutzt, welche die dielektrischen Eigenschaften von gesundem und tumorösem Lebergewebe darstellen. Die Phantome wurden vor dem Experiment hergestellt und basieren auf einem Materialgemisch bestehend aus Wasser und Öl [Laz+05]. Durch die Variation dieses Gemischs kann die relative Permittivität der Phantome in einem großen Bereich eingestellt werden. In

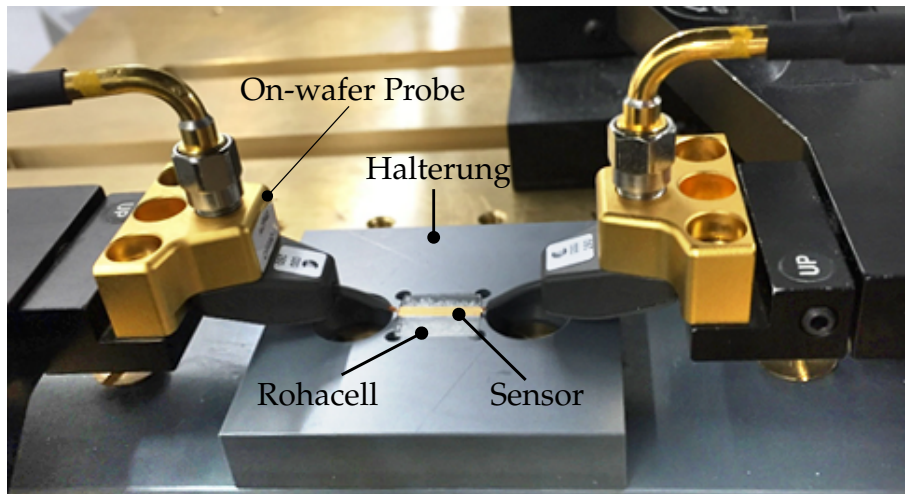


Abbildung 5.9: Messaufbau zur Auswertung der Dual-Mode Charakteristik. Der Resonator-basierte Applikator ist durch den Kontakt mit On-Wafer Proben elektrisch an den externen Messaufbau verbunden.

Abbildung 5.10 (a) ist die relative Permittivität ϵ'_r der Phantome in dem für die vorgestellte Struktur relevanten Frequenzbereich dargestellt. Die Messungen der Streuparameter (S-Parameter) wurden mit einem Netzwerkanalysator im Frequenzbereich von 5 GHz bis 18 GHz mit 6001 Messpunkten durchgeführt. Dies entspricht einer Frequenzauflösung von 2,2 MHz. Zunächst wurde die Resonanzfrequenz der unbeladenen Struktur, also mit Rohacell im Container der Halterung, bestimmt. Darauffolgend wurden die Phantome, welche normales und tumoröses Gewebe nachbilden, in den Container eingebracht. Die Ergebnisse der Transmissionkoeffizienten S_{21} sind in Abbildung 5.10 (b) dargestellt. Die Resonanzfrequenz des unbeladenen Resonators liegt bei 12,3 GHz. Eine Resonanzfrequenzverschiebung von 350 MHz hin zu einer geringeren Frequenz ist erkennbar, wenn der Resonator mit dem Tumor-Phantom gegenüber dem Normal-Phantom umgeben ist. Dies entspricht einer relativen Resonanzfrequenzverschiebung von $\Delta f / f_0 = 3,2 \%$ und einer 1-dB Bandbreite von $B_{1dB} = 330$ MHz.

Behandlungsmodus

Für den Behandlungsmodus ist eine Erhöhung der Leistung bei einer bestimmten Frequenz, der Resonanzfrequenz des beladenen Resonators, notwendig. Dafür wird der Messaufbau dahingehend geändert, dass der Netzwerkanalysator durch einen

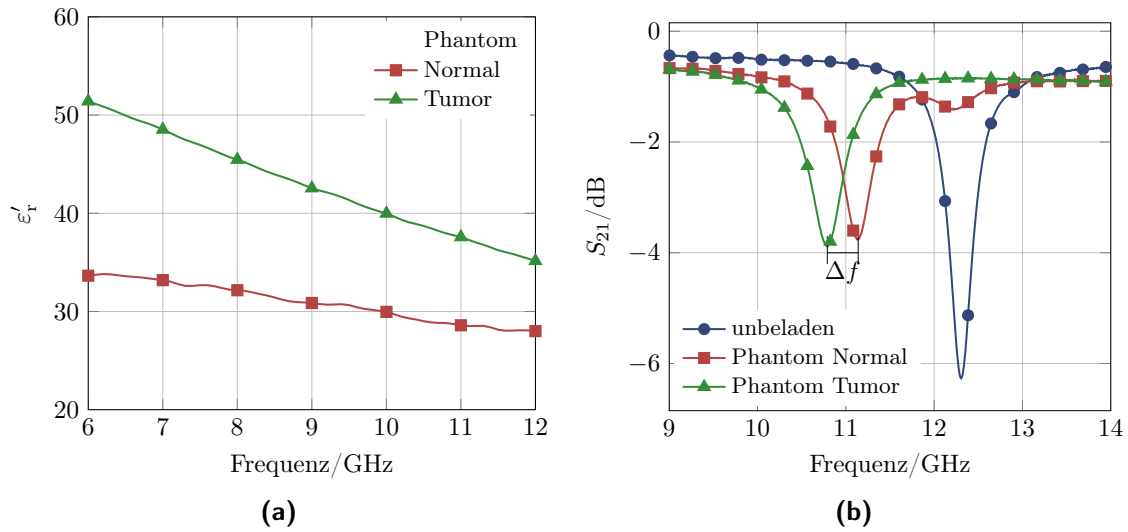


Abbildung 5.10: (a) Relative Permittivität ϵ'_r der Phantome und (b) Messergebnisse der Dual-Mode Struktur beladen mit den Phantomen zur Auswertung des Detektionsmodus.

Aufbau, bestehend aus einer Quelle und einem Leistungsverstärker mit einer Verstärkung im passenden Frequenzbereich bis zu 12 GHz, ersetzt wird. Zusätzlich wird der Aufbau durch einen Zirkulator zum Schutz der Messgeräte sowie eines Leistungsmesser erweitert. In dem Experiment zur Auswertung des Behandlungsmodus wurde *ex-vivo* Rinderleber verwendet. Diese wurde in den Container der Halterung des Dual-Mode Applikators platziert. Durch die Erhöhung der Eingangsleistung an der Frequenz des beladenen Resonators wird das *ex-vivo* Leberstück ablatiert. Die Resonanzfrequenz der von Lebergewebe umgebenen Struktur ist $f_0 = 11,48$ GHz und somit sehr nah des vom Phantom umgebenen Applikators. Während des Experiments wurde die Eingangsleistung P_{ein} schrittweise von 30 mW bis 2 W erhöht. Die resultierende Größe der Ablationszone kann anhand der veränderten Farbe der Leber bestimmt werden und beträgt 1,2 cm x 1 cm x 0,3 cm. In der Abbildung 5.11 ist die ablatierte Leber nach dem Experiment dargestellt. An den Schlitten der Ringresonatoren wurde eine Temperatur größer 100 °C erreicht, da dort das Gewebe bereits karbonisiert ist, erkennbar durch die schwarze Verfärbung in diesem Bereich.

In dieser ersten Phase der Entwicklung eines planaren Dual-Mode Applikators wurde für die Ablation eine stark verringerte maximale Eingangsleistung von nur 2 W gegenüber kommerziell erhältlichen MWA-Systemen verwendet. Mit dieser geringen Leistung konnten bereits hohe Temperaturen erzielt werden, jedoch nur

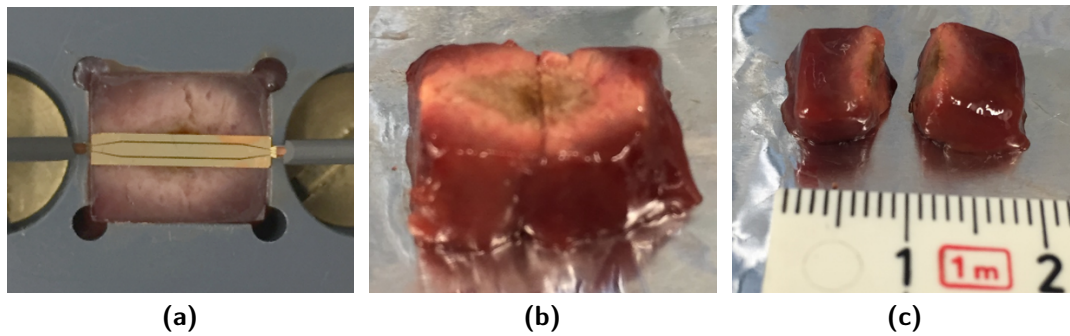


Abbildung 5.11: Darstellung des Lebergewebes nach der Ablation, (a) in der Haltevorrichtung, (b) die Vorderseite und (c) der Querschnitt des Gewebestücks zur Bestimmung der Tiefe der Ablationszone.

ein einem sehr konzentrierten Bereich um die Schlitze der Ringresonatoren. Diese Fokussierung ist auf die Verwendung einer höheren Operationsfrequenz von etwa 11 GHz gegenüber üblichen Mikrowellenapplikatoren, welche bei 915 MHz und 2,45 GHz operieren. Wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt, sinkt bei höheren Frequenzen das zu erwärmende Volumen, aber die maximale Temperatur steigt. Zudem entsteht im Bereich der Schlitze der Ringe bei der Resonanzfrequenz eine starke Feldüberhöhung, wodurch sich die Mikrowellenenergie in dem Bereich des Gewebes stark erhöht. Generell konnte mit dieser Struktur die Machbarkeit der Miniaturisierung eines planaren Resonator-basierten Dual-Mode Applikators nachgewiesen werden. Als nächster Schritt ist die Integration hin zu einer nadelförmigen Struktur adressiert worden.

5.2.2 Aufbautechnik

Für die Integration der planaren Resonatorstrukturen in ein minimal-invasives Operationswerkzeug wurde im Rahmen dieser Arbeit die Entwicklung von planaren hin zu zylinderförmigen Strukturen untersucht [Rei+17]. Dabei wurden, neben der limitierten Größe, verschiedene Anforderungen hinsichtlich bio- und MRT-Kompatibilität, Steifigkeit sowie einer möglichst verlustarmen elektrischen Verbindung zwischen Applikator und externen Messaufbau gestellt. Zudem ist ein spitzes Ende der Struktur wünschenswert, um die Einführung und Positionierung des Applikators in Gewebe zu erleichtern. Für die Realisierung dieser Struktur wurde ein flexibles Substrat verwendet, welches in die gewünschte zylindrische Form gerollt und anschließend in ein für medizinische Anwendungen geeignetes

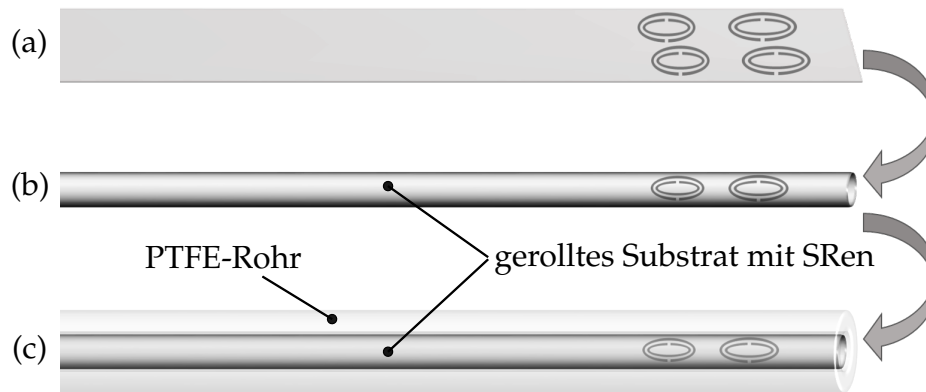


Abbildung 5.12: Fertigung von zylinderförmigen Strukturen, (a) Strukturierung der planaren Sensorstruktur auf flexiblem Material, (b) das Substrat wird gerollt und (c) in ein PTFE-Rohr eingefügt.

PTFE-Rohr eingeführt wurde. Dabei fungiert das PTFE-Rohr sowohl als notwendige Isolationsschicht als auch, um der Struktur die nadelähnliche Form zu verleihen. Dieser Fertigungsverfahren ist in Abbildung 5.12 dargestellt. Als flexibles Substrat wurde ULTRALAM[®] 3850HT (Rogers Corporation) mit einer Substratdicke von 50 μm und einer Kupfer Metallisierung mit einer Dicke von 9 μm gewählt. Das Substrat weist geringe Verluste auf ($\tan \delta = 0.002$ bei 10 GHz) und ist dünn genug, um in die gewünschte Form gebracht zu werden. Das PTFE-Rohr hat einen Außen- und Innendurchmesser von 2,1 mm und 1,7 mm. Somit ergibt sich die Breite der in das Rohr gerollten planaren Struktur zu 5,34 mm. Auch bei dieser Anordnung wurde die Dimension der CPW so ausgelegt, dass sie eine Impedanz von 50 Ω aufweist. Als Resonatorelemente wurden Spiral-Resonatoren (SRen) gewählt, mit dem Vorteil einer kleineren elektrischen Größe gegenüber SRRen [Bae+04]. Um die Resonanzfrequenz weiter zu senken wurden auch für diese Strukturen die Spiralresonatoren in ovaler Form ausgeführt. Durch diese Modifikationen wurde eine Resonanzfrequenz der Struktur kleiner 6 GHz erreicht. Dadurch sinken die Anforderungen an das Messequipment wie beispielsweise Kabelkonfektionierung, Adapter, Konnektoren sowie den Leistungsverstärker und die Signalquelle. Mit steigender Frequenz werden diese Teile teurer und stör anfälliger gegenüber der Umgebung.

Die zylinderförmigen Strukturen wurden mit CST Studio Suite simuliert, um mögliche Einflüsse des Rollens auf die elektromagnetische Feldausbreitung zu untersuchen. Die Struktur wird durch einen Port angeregt und die Reflektion ausgewertet. Ein Teil der Anordnung bleibt planar, sodass die CPW bei realen Messungen durch konventionelle Anschlüsse angeregt werden kann. Darauf folgt ein Übergang des

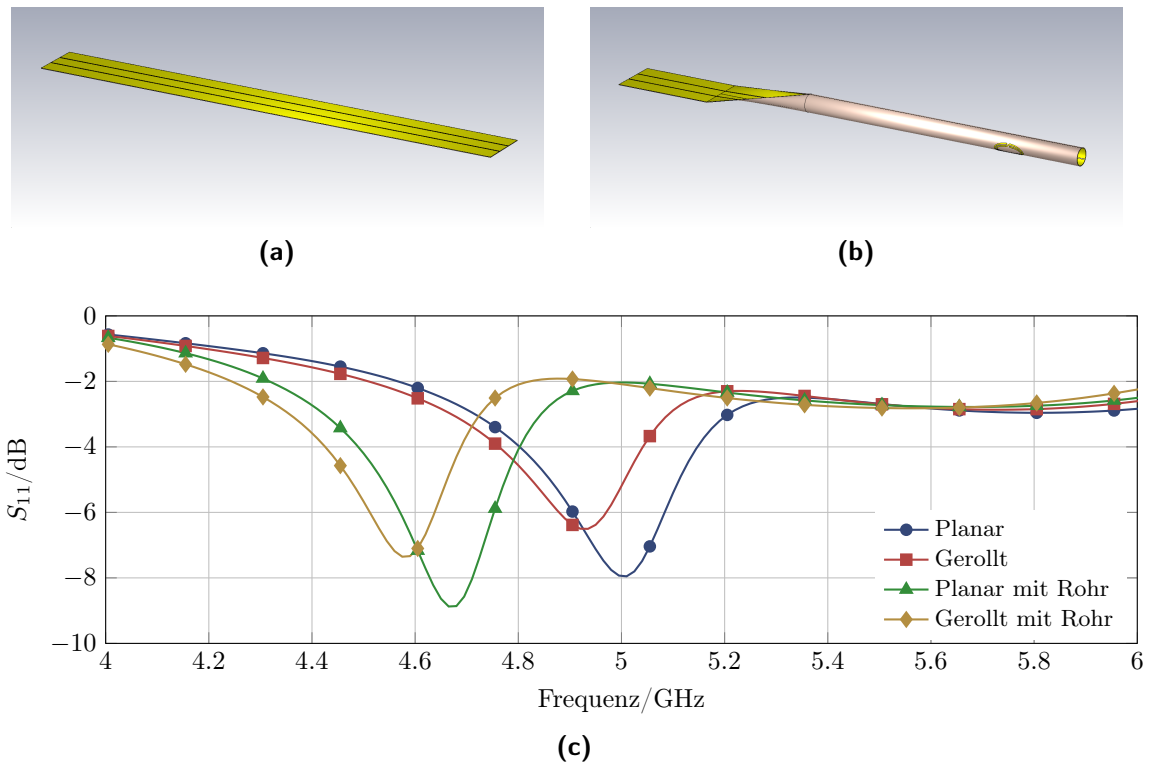


Abbildung 5.13: Simulationsmodell der (a) planaren und (b) gerollten Resonator-Struktur und (c) die dazugehörigen Simulationsergebnisse der Reflektionskoeffizienten der Strukturen.

planare hin zum gerollten Teil der Struktur. Ein Vergleich der simulierten Reflektionskoeffizienten der planaren und gerollten Struktur ist in Abbildung 5.13 (c) gegeben. Die zylinderförmige Struktur weist eine etwas geringere Güte sowie eine niedrigere Resonanzfrequenz auf. Dies ist auf das Rollen und die damit verbundene Änderung der Kopplung zwischen der CPW und den Resonatoren zurückzuführen. Anders als bei der planaren Anordnung, führen zusätzliche tangentielle Feldkomponenten der axialen magnetischen Anregung zu Kreuzkopplungen und somit einer verminderten Güte und Verschiebung der Resonanzfrequenz dieser veränderten Form. Durch das Hinzufügen des PTFE-Rohrs mit einer relativen Permittivität von $\epsilon_r = 2.1$ sinkt die Resonanzfrequenz erwartungsgemäß im Gegensatz zu der Struktur, umgeben von Luft.

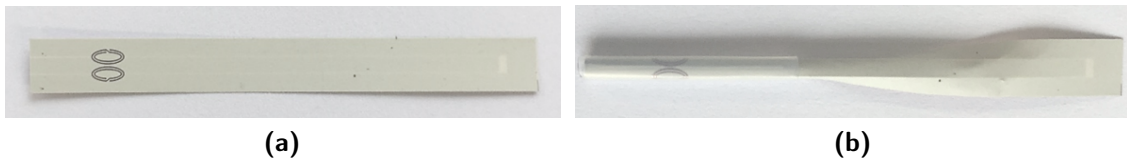


Abbildung 5.14: Demonstrator der (a) planaren Resonatorstruktur, (b) die in eine zylindrische Form gebracht wurde.

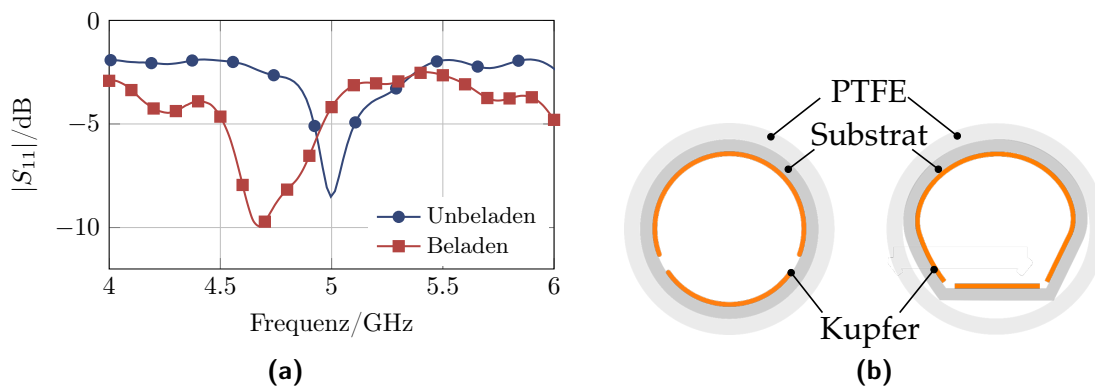


Abbildung 5.15: (a) Messergebnisse der Reflektionskoeffizienten des zylinderförmigen Demonstrators umgeben von *ex-vivo* Lebergewebe. (b) Schematische Darstellung der, durch den Herstellungsprozess entstehenden, scharfen Ecken in den Leitungsschlitzern der CPW.

Messungen

Im nächsten Schritt wurde ein Labordemonstrator der simulierten Struktur gefertigt, um die Funktion messtechnisch auswerten zu können. Dieser ist in Abbildung 5.14 gezeigt. Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, werden die Detektionseigenschaften durch Messungen der Netzwerkparameter bestimmt. Durch die erforderliche nadelähnliche Form wurden 1-Port Messungen des Reflektionskoeffizienten S_{11} realisiert. Für die Auswertung der Ablationseigenschaften wurden Leistungsmessungen bei der Resonanzfrequenz der Struktur durchgeführt und die resultierende Ablationszone von umliegenden Gewebe gemessen. Für die elektrische Verbindung der Struktur und dem Koaxialanschluss des Netzwerkanalysators wurde ein MM-CX Konnektor verwendet, der auf die CPW Leitung gelötet wurde. Die Länge der gerollten Struktur des Demonstrators ist 2 cm, der Übergang der zylindrischen zur planaren Form und das planare Ende haben jeweils eine Länge von 1,5 cm. Somit ergibt sich eine gesamte Länge des Demonstrators von 5 cm. Um der Struktur mehr



Abbildung 5.16: Zylinderförmiger Dual-Mode Applikator umgeben von *ex-vivo* Lebergewebe für die Ablationsmessungen.

Stabilität zu verleihen sowie einen definierten Abschluss des offenen Endes der CPW Leitung zu erzielen, wurde ein PTFE-Stift mit einem abschließenden Block in die gerollte Struktur eingeführt. In Abbildung 5.15 (a) sind die Messungen der Reflektionskoeffizienten S_{11} für die Struktur, umgeben von Luft als ungeladenen und mit *ex-vivo* Rinderleber als beladener Fall, gegeben. Die Resonanzfrequenz des unbeladenen zylinderförmigen Applikators ist $f_0=5$ GHz und somit etwa 0,5 GHz über der Resonanzfrequenz der simulierten Struktur. Zudem sind weit höhere Einfügeverluste bei den Messungen zu erkennen. Diese Diskrepanz ist auf scharfe Ecken in den Schlitzen der CPW zurückzuführen, die bei der Fertigung des Demonstrators entstanden sind. Durch das Ätzen der Metallisierung des flexiblen Substrats kommt es zu einer ungleichmäßigen Steifigkeit zwischen den Teilen des Substrats mit und ohne Kupferschicht. Beim Rollen der Prototypen wurde somit keine gleichmäßig zylindrische Form realisiert wie in Abbildung 5.15 (b) schematisch dargestellt. Die dadurch verursachte Fehlanpassung der Leitungsimpedanz der CPW führt zu Einfügeverlusten bei den Messungen. Zudem lässt sich die Verschiebung der Resonanzfrequenz verglichen mit den Simulationen durch die veränderte Kopplung erklären. Zusätzlich weist der Übergang des planaren hin zu zylindrisch geformten Teil der Struktur eine hohe mechanische Instabilität auf. Die genannten Gründe führten dazu, dass keine reproduzierbaren Messungen einer Resonanzfrequenzverschiebung der Struktur, beladen mit Phantomen, welches gesundes und tumoröses Lebergewebe darstellen, möglich waren.

Die Effizienz des Behandlungsmodus konnte durch Leistungsmessungen mit *ex-vivo* Lebergewebe vom Rind evaluiert werden. Der Applikator, umgeben von dem Gewebe, wird an den Behandlungsmodus Messaufbau angeschlossen, sodass eine Signalverstärkung bei der Resonanzfrequenz von 4,6 GHz ermöglicht wird. Es wurden vier verschiedene Ablationsmessungen mit Eingangsleistungen von 4 W, 10 W

Tabelle 5.2: Dimension der Läsionen, erzielt durch Ablation mit dem zylinderförmigen Applikator.

Leistung	Zeit	Dimension (Länge x Breite x Tiefe)
4 W	4 min	0,5 cm × 0,35 cm, keine Eindringtiefe
10 W	2 min	0,7 cm × 0,4 cm × 0,1 cm
10 W	4 min	1,5 cm × 1 cm × 1 cm
20 W	4 min	1,7 cm × 1,1 cm × 1,6 cm

und 20 W für 2 min und 4 min durchgeführt. Der Applikator, umgeben von *ex-vivo* Lebergewebe ist in Abbildung 5.16 dargestellt. Aus der Farbe des abladierten Gewebes kann die Dimension der Ablationszone bestimmt werden. Die Zonen weisen eine Tropfenform auf mit einer maximalen Ausdehnung auf Höhe der Resonatoren. In Tabelle 5.2 sind die Dimensionen der Läsionen für die verschiedenen Messungen zusammengefasst.

5.3 MRT-Kompatibilität

Die Resonatorstruktur wurde für die Verwendung im MRT entworfen. Die verwendeten Materialien des Substrats, der Metallisierung und der Isolation sind nicht-magnetisch und daher für den Einsatz im MRT geeignet. Um die MRT-Kompatibilität zu verifizieren, wurde ein Demonstrator des zylindrisch geformten Applikators in ein Agarose-Wasser Phantom eingegossen. Dies weist eine homogene Umgebung auf und bietet aufgrund des Hauptbestandteils Wasser eine gute Signalantwort für die MRT Bildgebung. Die Bildartefakte wurden daraufhin am IDIR in einem 1.5T MRT (Magnetom Aera, Siemens Healthcare GmbH) ausgewertet. Dabei wurden die häufig in der klinischen Praxis genutzten Sequenzen Turbo Spin Echo (TSE) und Fast Low Angel Shot (FLASH) verwendet. Der Applikator selbst ist an einer diskreten Quelle angeschlossen, um eine mögliche Kopplung zwischen dem von Resonator ausgehenden elektromagnetischen Feld und des MRTs auszuschließen. In Abbildung. 5.17 sind die resultierenden Bilder des Resonator-basierten Dual-Mode Applikators im MRT gezeigt. Die Ringstruktur des Resonators selbst führt zu einem Bildartefakt, welcher jedoch vernachlässigbar klein ist. Das Magnetfeld im MRT induziert eine Spannung in der ringförmigen Struktur des Resonators,

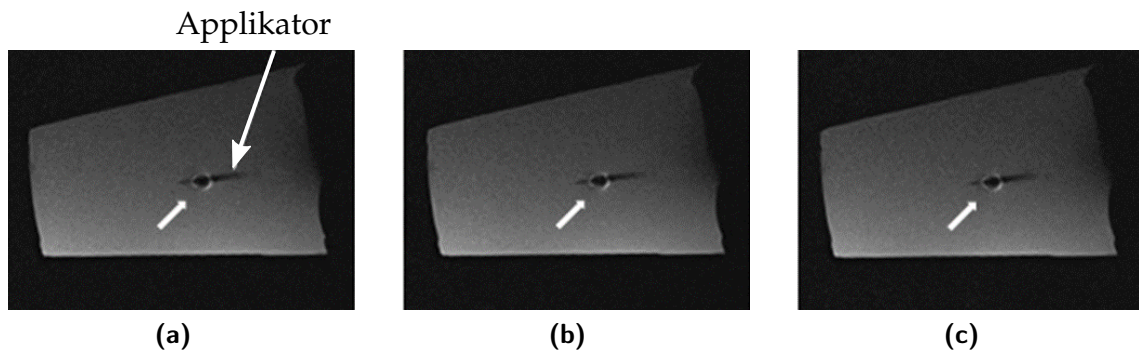


Abbildung 5.17: MRT Aufnahmen (TSE-Sequenz) des Leistungstest des Resonator-basierten Dual-Mode Applikators in dem Agarose Gel Phantom. Der Test wurde (a) ohne Leistung sowie mit einer Leistung von (b) 100 m W und (c) 500 m W durchgeführt.

wodurch es wiederum zu einer Inhomogenität des statischen Magnetfelds kommt. Diese Inhomogenitäten verursachen Störungen und hypointense Regionen im MRT Bild und sind in Abbildung 5.17 durch den weißen Pfeil gekennzeichnet. Weitere Artefakte, auch durch die Erhöhung der Leistung des extern eingebrachten elektromagnetischen Felds im MRT, sind nicht zu erkennen. Daraus kann abgeleitet werden, dass der Resonator-basierte Dual-Mode Applikator keine Feldinteraktion im MRT auslöst und somit zumindest der Detektionsmodus, welcher im niedrigen Leistungsspektrum betrieben wird, als MRT-kompatibel gilt.

6 Koaxial-basierter Ansatz für die Dual-Mode Mikrowellenablation

In diesem Kapitel wird ein weiterer Ansatz zur Realisierung des Dual-Mode Konzepts für die MWA untersucht, in dem die praktischen Limitierungen der Integration von planaren Strukturen durch eine zylindrische Form umgangen werden. Dieser Ansatz basiert auf der Verwendung eines koaxialen Applikators mit einem Slot als abstrahlendes Element. In der Literatur wurden bereits zahlreiche koaxiale MWA-Applikatoren vorgestellt, um eine effiziente Absorption in das umliegende Gewebe zu erreichen. Beispielsweise Multi-Slot Anordnungen [Gas17; Bra11a], der Einbringung einer potentialfreien Hülse [Yan+06; Pra+08] sowie einer miniaturisierten Mantelsperre für rücklaufende Ströme [Cav+11]. Die Operationsfrequenzen der genannten Strukturen liegt bei 2,45 GHz. In dieser Arbeit wird eine koaxiale Slot-Struktur mit einem offenen Ende untersucht. Basierend auf den Voruntersuchungen zur Frequenzabhängigkeit von Läsionen in Abschnitt 3.2.2 wurde für die Auslegung des Applikators eine Operationsfrequenz von 5,8 GHz gewählt. Diese Frequenz liegt im ISM Band zwischen 5,725 GHz und 5,825 GHz. Für die Realisierung der Detektion wird eine dedizierte Kalibrierung angewendet, mit der die dielektrischen Eigenschaften in der Umgebung des Koaxial-Slot-Applikators bestimmt werden können. Dabei wird die bilineare Beziehung zwischen der gemessenen Reflexion und der komplexen Permittivität der Umgebung ausgewertet. Ähnlich des SR-Resonator-basierten Ansatzes, weist der koaxiale Slot-Applikator zwei Operationsmodi auf, zwischen denen ein Umschalten möglich ist. Somit können auch während der Intervention die dielektrischen Eigenschaften des umliegenden Gewebes bestimmt werden, um einen direkten Rückschluss auf den Grad der Erwärmung zu erlangen.

Im Folgenden werden zunächst der Aufbau und die Funktionsweise des Koaxial-Slot-Applikators erläutert. Anschließend wird auf die notwendige Kalibrierung für den Detektionsmodus und deren technische Implementation eingegangen. Die Genauigkeit der Permittivitätsbestimmung wurde mittels Messungen von Referenzflüssigkeiten analysiert und die Detektion von Gewebeübergängen konnte durch ein Experiment mit Phantomen unterschiedlicher Permittivitäten verifiziert werden.

Im nächsten Schritt werden durch Messungen mit *ex-vivo* Schweinelebergewebe der Detektionsmodus der Applikators während der Ablation getestet und die temperaturabhängige relative Permittivität ausgewertet. Abschließend wird der Applikator hin zur MRT-Kompatibilität angepasst und die resultierenden dielektrischen Messungen des Detektionsmodus im MRT werden vorgestellt.

6.1 Koaxialer Slot-Applikator

Das Ziel des Applikator-Designs ist es eine effiziente Absorption der Energie im umliegenden Gewebe zu erreichen und gleichzeitig rücklaufende Ströme zu verhindern. Die Geometrie des Dual-Mode Applikators basiert auf einer koaxialen Slotantenne mit offenem Ende, wie in Abbildung 6.1 (a) dargestellt. Zusätzlich wird ein Metallzylinder um den Außenmantel des Koaxialkabels angebracht. Ein Demonstrator des Applikators, gefertigt aus einem UT-085-Koaxialkabel mit einem Außendurchmesser von 2,1 mm ist in Abbildung 6.1 (b) gegeben. Die Designparameter dieser Struktur sind der Abstand zwischen der Spitze und des Slots l_{Spitze} , die Länge des Slots l_{Slot} , sowie die Länge des Metallzylinders l_{Zyl} . Die Resonanzfrequenz der Struktur wird maßgeblich durch den Parameter l_{Spitze} bestimmt. Diese Länge entspricht einem Viertel der geführten Wellenlänge λ_g bei Resonanz im Koaxialkabel. In dem Fall wird eine stehende Welle in der Spitze des Applikators mit einem elektrischen Feldmaximum am offenen Ende und einem Minimum am Slot der Applikators geformt. Äquivalent zu einem Viertelwellenlängen-Monopol entsteht ein Maximum des induzierten Stroms am Einspeisepunkt, welches dem Slot der Struktur entspricht. Daraus resultiert eine maximale Abstrahlung am Slot des Applikators. Der Metallzylinder stellt eine Diskontinuität für rücklaufende Wellen dar. Durch die Unstetigkeit entlang des Außenmantels der Koaxialleitung kommt es zu Reflektionen an diesem Punkt. Der Abstand zwischen Slot und Zylinder wird ebenfalls durch $\lambda_g/4$ angenähert, da in diesem Abstand zum Slot eine maximale Amplitude des elektrischen Feld zu erwarten ist. Die vorgestellte Geometrie des koaxialen Slot-Applikators mit offenen Ende führt somit zu einer Abstrahlung des elektromagnetischen Felds in das umliegende Material, welche maßgeblich von der Wellenlänge der geführten Welle im Kabel bei Resonanz abhängig ist. Dies bietet den Vorteil einer guten Anpassung auch bei verschiedenen Permittivitäten von umliegenden Gewebe sowie bei der Ablation, wo es zu drastischen Permittivitätsänderungen kommt. Im nächsten Schritt wurden die geometrischen Parameter mittels Vollwellensimulation im Transienten Solver mit CST Studio Suite optimiert, um die Struktur bei der Operationsfrequenz von 5,8 GHz anzupassen. Als, den Applikator umgebendes, Material wurde eine Salzwasserlösung mit einer Natriumchlorid

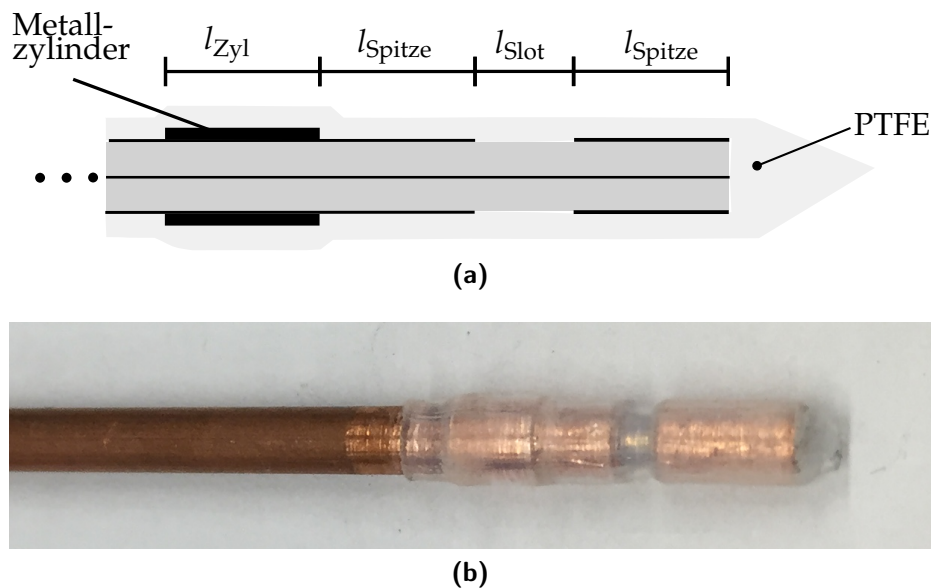


Abbildung 6.1: Koaxialer Slot-Applikator Darstellung als (a) Querschnitt mit der Bezeichnung der geometrischen Parameter und (b) Demonstrator, gefertigt aus einem UT-085-Koaxialkabel.

(NaCl) Konzentration von 4 mol/l gewählt, da diese Lösung eine vergleichbare Permittivität von Lebergewebe aufweist. Gleichzeitig kann die Salzwasserlösung reproduzierbar und einfach hergestellt werden kann, um die Simulationen durch Messungen des Applikators zu verifizieren. Die resultierenden Abmessungen sind $l_{Spitze} = 6,5 \text{ mm}$, $l_{Slot} = 3 \text{ mm}$ und $l_{Zyl} = 4 \text{ mm}$. Simulationen und Messungen des Reflektionskoeffizienten S_{11} des Applikators umgeben von deionisiertem Wasser (DIW) und der Salzwasserlösung weisen eine gute Übereinstimmung auf, wie in Abbildung 6.2 dargestellt. Die Differenz der relativen Permittivität von DIW und der 4 mol/l - Salzwasserlösung bei der Operationsfrequenz 5,8 GHz entspricht $\Delta\epsilon_r = 64,5 \%$. Trotz dieser Variation der Permittivität des umliegenden Materials ist der Applikator gut angepasst bei -15 dB . Die periodische Welligkeit der gemessenen Reflektionskoeffizienten ist auf Reflektionen im Messaufbau zurückzuführen.

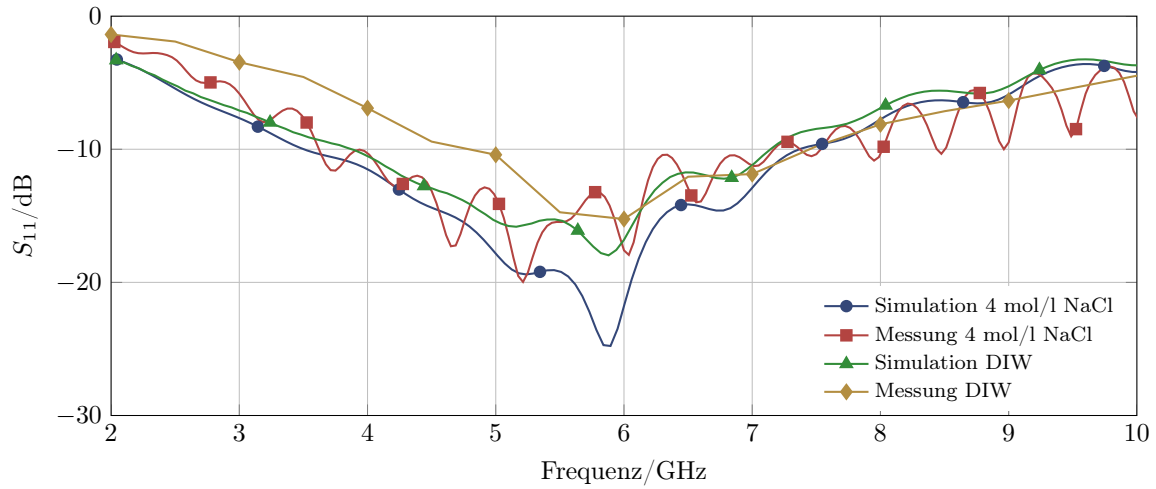


Abbildung 6.2: Vergleich des simulierten und gemessenen Reflektionskoeffizienten S_{11} des Applikators umgeben von einer Salzwasserlösung mit 4 mol/l Salzgehalt und deionisiertem Wasser (DIW).

6.2 Kalibrierung: Technische Implementierung und Genauigkeit

Der Detektionsmodus des koaxial-basierten Mikrowellenapplikators erfordert eine dedizierte Kalibrierung, welche vor der Intervention durchgeführt wird. Dabei wird aus dem gemessenen Reflektionskoeffizient Γ_M Information über die umgebenen dielektrischen Eigenschaften des Gewebes gezogen. Die Funktionsweise der Kalibrierung wird anhand des Leitungsmodells des Slot-Applikators erläutert, welches in Abbildung 6.3 (a) gegeben ist. In dem Leitungsmodell ist die koaxiale Leitung mit einer Impedanz von Z_{TL} dargestellt. Der Slot ist durch die Induktivität des Innenleiters L_{Slot} und der Kapazität C_{Slot} im Massepfad modelliert und die offene Spitze der Koaxialleitung weist eine Impedanz von Z_{Spitze} auf. Die Spitze, mit der Länge einer Viertelwellenlänge der geführten Welle, an dem offenen Ende der Leitung kann in einen Kurzschluss transformiert werden wie in Abbildung 6.3 (b) dargestellt. Die dielektrischen Änderungen des Materials um den Applikator herum werden durch eine parallele Kapazität C_{MUT} zu der Slotkapazität C_{Slot} ausgedrückt. Um das Leitungsmodell weiter zu vereinfachen sind die Schaltungselemente, welche unabhängig von dielektrischen Änderungen in der Umgebung des Applikators sind, durch den Zweiport mit einer Streumatrix \underline{S} zusammengefasst. Die Streumatrix enthält zudem Einflüsse von, in der Praxis gegeben, Messunregelmäßigkeiten, die beispielsweise durch Verschraubung der Konnektoren, verschiedenen

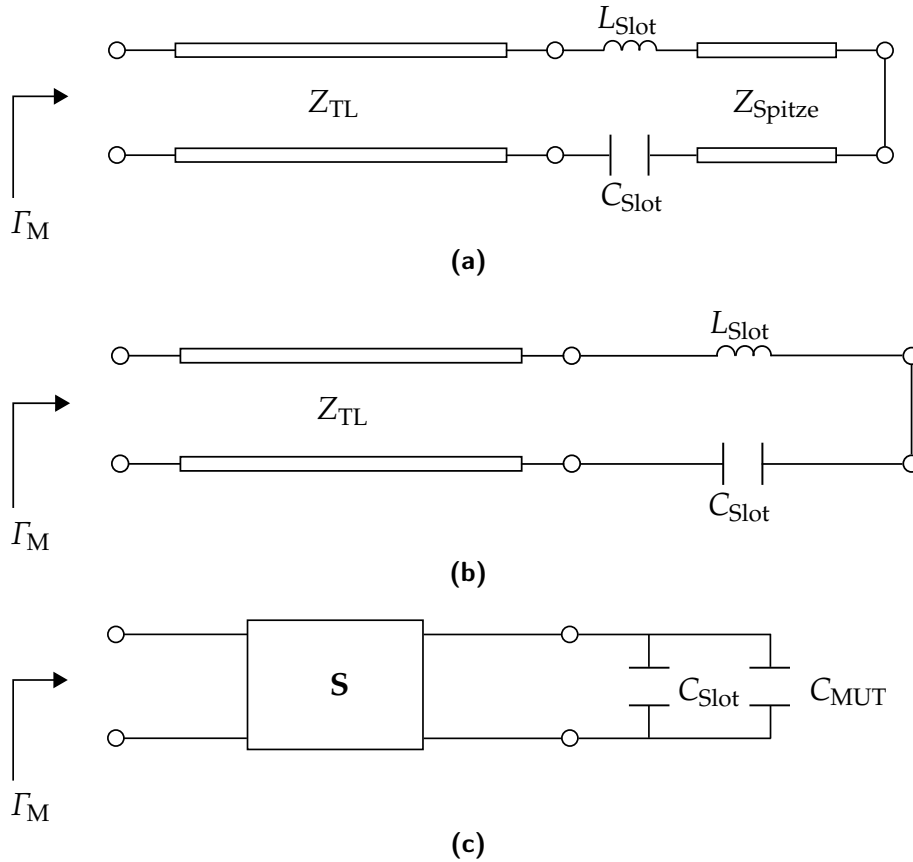


Abbildung 6.3: Leitungsmodelle (a) des koaxialen Slot Applikators mit offenen Ende, (b) die Transformation in einen Kurzschluss der Viertelwellenlängen-Spitze und (c) weitere Vereinfachung durch die Darstellung der Leitungscharakteristika durch ein Zweiport-Netzwerk.

Kabellängen und durch den Netzwerkanalysator hervorgerufen werden. Somit ergibt sich das Ersatzschaltbild in Abbildung 6.3 (c), welches dem einer offenen Koaxial-Sonde zur Bestimmung von dielektrischen Eigenschaften von biologischem Gewebe und polaren Flüssigkeiten entspricht [KSS83; EM95]. Daraus folgend kann die mathematische Beschreibung der relativen Permittivität in Abhängigkeit von dem gemessenen Reflektionskoeffizienten Γ_M in zwei Schritten hergeleitet werden. Zunächst wird die Messebene vom Port des Netzwerkanalysators hin zum Slot verschoben. Der daraus resultierende Reflektionsfaktor am Slot Γ_{Slot} wird wie folgt ausgedrückt

$$\Gamma_{\text{Slot}} = \frac{\Gamma_M - S_{11}}{S_{12}S_{21} + S_{22}\Gamma_M - S_{11}}. \quad (6.1)$$

Die Relation von Γ_M und Γ_{Slot} kann in die folgende bilineare Form gebracht werden

$$\Gamma_{\text{Slot}} = \frac{A\Gamma_M + B}{C\Gamma_M + 1}, \quad (6.2)$$

mit den Koeffizienten

$$A = \frac{1}{S_{12}S_{21} - S_{11}S_{22}} \quad (6.3)$$

$$B = \frac{-S_{11}}{S_{12}S_{21} - S_{11}S_{22}} \quad (6.4)$$

$$C = \frac{S_{22}}{S_{12}S_{21} - S_{11}S_{22}}. \quad (6.5)$$

In einem zweiten Schritt wird die Relation des Reflektionskoeffizient Γ_{Slot} und der komplexen Permittivität des umgebenen Materials (MUT) $\underline{\epsilon}_r$ hergeleitet. Die normalisierte Admittanz des Zweiports in Abbildung 6.3 (c) ist

$$y = Y \cdot Z_0 = j\omega Z_0 (C_{\text{Slot}} + \epsilon_0 \underline{\epsilon}_r C_{\text{MUT}}). \quad (6.6)$$

Weitergehend lässt sich die normalisierte Admittanz in Abhängigkeit des Reflektionsfaktors folgendermaßen ausdrücken

$$y = \frac{1 - \Gamma_{\text{Slot}}}{1 + \Gamma_{\text{Slot}}}. \quad (6.7)$$

Durch Einsetzen von Gleichung (6.6) in Gleichung (6.7) und Auflösen nach $\underline{\epsilon}_r$ ergibt sich der folgende lineare Zusammenhang der relativen Permittivität $\underline{\epsilon}_r$ in Abhängigkeit von dem Reflektionsfaktor Γ_{Slot}

$$\underline{\varepsilon}_r = \left(\frac{1}{j\omega Z_0 C_{\text{MUT}}} \right) y + \frac{C_{\text{Slot}}}{C_{\text{MUT}}}. \quad (6.8)$$

Die Zusammenhänge zwischen dem Reflektionsfaktor an der Ebene des Slots Γ_{Slot} mit der gemessenen Reflektion Γ_M aus Gleichung (6.2) und der Admittanz y , Gleichung (6.7), sind bilinear. Daraus folgt, dass das Verhältnis zwischen Γ_M und y ebenfalls bilinear ist und somit in folgende Form gebracht werden kann

$$\underline{\varepsilon}_r = \frac{a\Gamma_M + b}{c\Gamma_M + 1}. \quad (6.9)$$

Die Koeffizienten \underline{a} , \underline{b} und \underline{c} sind komplexe Koeffizienten, die analytisch durch drei Messungen der Reflektionskoeffizienten Γ_M von Materialien mit bekannter Permittivität bestimmt werden können. In den folgenden Abschnitten wird die technische Realisierung der Kalibrierung in MATLAB (MathWorks®) beschrieben sowie die Genauigkeit durch Messungen mit Referenzmaterialien bestimmt.

Technische Implementierung

Durch die vorgestellte dedizierte Kalibrierung ist eine genaue analytische Bestimmung der dielektrischen Eigenschaften in der Umgebung des Applikators möglich. Für den Detektionsmodus ist die Implementierung einer benutzerfreundlichen Kalibrierung durch ein graphisches Interface mit geeigneten Kalibrierstandards notwendig. Im Rahmen dieser Arbeit wurde dafür ein MATLAB-Skript konzipiert, welches mit Anweisungen an den Nutzer durch die Kalibrierung führt und anschließend dielektrische Messungen initiiert. Für die Bestimmung der komplexen Koeffizienten \underline{a} , \underline{b} und \underline{c} aus der Gleichung (6.9) müssen drei Referenzmessungen des Reflektionskoeffizienten $S_{11,1}$, $S_{11,2}$ und $S_{11,3}$ des Applikators umgeben von drei verschiedenen Materialien mit bekannten dielektrischen Eigenschaften $\underline{\varepsilon}_{r,1}$, $\underline{\varepsilon}_{r,2}$ und $\underline{\varepsilon}_{r,3}$ durchgeführt werden. Daraus kann folgendes Gleichungssystem aufgestellt werden

$$\begin{pmatrix} \underline{\varepsilon}_{r,1} \\ \underline{\varepsilon}_{r,2} \\ \underline{\varepsilon}_{r,3} \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} S_{11,1} & 1 & -\underline{\varepsilon}_{r,1} \cdot S_{11,1} \\ S_{11,2} & 1 & -\underline{\varepsilon}_{r,2} \cdot S_{11,2} \\ S_{11,3} & 1 & -\underline{\varepsilon}_{r,3} \cdot S_{11,3} \end{pmatrix}}_{\underline{X}} \cdot \begin{pmatrix} \underline{a} \\ \underline{b} \\ \underline{c} \end{pmatrix}. \quad (6.10)$$

Die komplexen Koeffizienten \underline{a} , \underline{b} und \underline{c} können daraufhin durch folgende Berechnung bestimmt werden

$$\begin{pmatrix} \underline{a} \\ \underline{b} \\ \underline{c} \end{pmatrix} = \underline{\mathbf{X}}^{-1} \cdot \begin{pmatrix} \underline{\varepsilon}_{r,1} \\ \underline{\varepsilon}_{r,2} \\ \underline{\varepsilon}_{r,3} \end{pmatrix}. \quad (6.11)$$

Durch die mathematische Bestimmung der komplexen Koeffizienten kann im Anschluss zur Kalibrierung die Permittivität von weiteren unbekannten Materialien gemäß Gleichung (6.10) berechnet werden.

Genauigkeit der Kalibrierung

Um die Genauigkeit der beschriebenen Kalibrierung des Mikrowellenapplikators zu überprüfen, wurden Messungen mit Referenzmaterialien durchgeführt, deren relative Permittivität aus der Literatur bekannt sind. Dafür eignen sich Salzwasserlösungen mit verschiedenen Konzentrationen von Natriumchlorid sehr gut, da diese einfach und reproduzierbar herzustellen sind und deren Permittivität in vorangegangenen Arbeiten eingehend untersucht wurden [PGG07; NHK97]. Der Applikator weist eine gute Anpassung unter -15 dB um die Operationsfrequenz von $5,8$ GHz im Frequenzbereich zwischen 5 GHz und 7 GHz auf. Dies ist der Bereich, in dem elektromagnetische Energie im umliegenden Material absorbiert wird und somit die Extraktion der Permittivität möglich ist. Der Messaufbau besteht aus einem Netzwerkanalysator (PXI M9375A, Keysight Technologies), welcher durch das beschriebene Mess-Skript angesteuert wird. Als Standardmaterialien zur Evaluation der Genauigkeit der Kalibrierung des Dual-Mode Applikators wurden Luft, mit einer relativen Permittivität von etwa 1 , sowie zwei Salzwasserlösungen mit NaCl-Konzentrationen von $0,2$ mol/l und 4 mol/l genutzt. Im weiteren Verlauf wurde die dielektrischen von verschiedenen Salzwasserlösungen bestimmt und die Abweichung der gemessenen relativen Permittivität ε'_r und der Leitfähigkeit $\sigma_r = \omega \varepsilon_0 \varepsilon''_r$ mit den Literaturwerten aus [PGG07; NHK97] bestimmt. Der Verlauf der gemessenen und extrahierten Permittivitätswerte, verglichen mit den Referenzwerten aus der Literatur, für den Frequenzbereich zwischen 5 GHz und 7 GHz ist in Abbildung 6.4 gegeben. Der mittlere Fehler \bar{E} über der Frequenz zwischen der gemessenen Permittivität $\varepsilon'_{r,m}$ und Referenzwerten aus der Literatur $\varepsilon'_{r,l}$ wird gemäß folgender Gleichung bestimmt

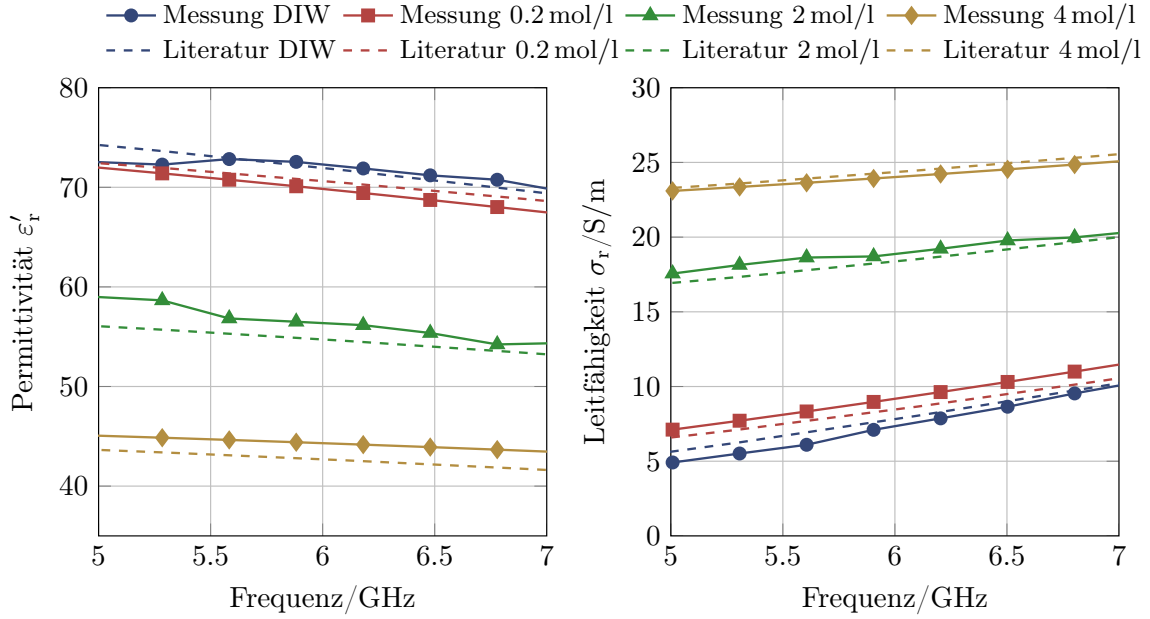


Abbildung 6.4: Vergleich der Permittivität und Leitfähigkeit von DIW und Salzwasserlösungen aus Messungen und Literaturwerten.

$$\bar{E} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(\sqrt{|\epsilon'_{r,m}(i) - \epsilon'_{r,l}(i)|^2} \right). \quad (6.12)$$

Der mittlere Fehler für die Messungen von DIW ist $\bar{E}_{\text{DIW}} = 0,7$, für die 0,2 mol/l NaCl-Lösung $\bar{E}_{0,2 \text{ mol/l}} = 0,8$, für die 2 mol/l NaCl-Lösung $\bar{E}_{2 \text{ mol/l}} = 1,7$ und für die 4 mol/l NaCl-Lösung $\bar{E}_{4 \text{ mol/l}} = 1,6$. Bei der Operationsfrequenz von 5,8 GHz entspricht der relative Fehler jeweils E_0 1,02 %, 1,0 %, 1,2 % und 3,7 % für die Messungen in DIW und Salzwasserlösungen mit Konzentrationen von 0,2 mol/l, 2 mol/l und 4 mol/l. Somit weist die Messmethode der dedizierten Kalibrierung des offenen Koaxial-Slot-Applikator zur Bestimmung dielektrischer Eigenschaften von Gewebe einen mittleren Fehler auf, der im Vergleich zu etablierten Messsystemen mit einer Fehlertoleranz von maximal 5 % geringer ist [Ruv+17].

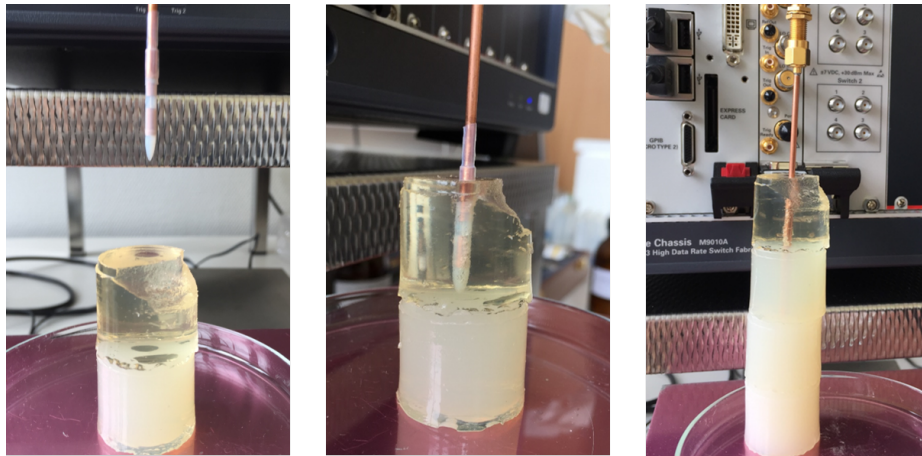


Abbildung 6.5: Ablauf des Experiments zur Detektion von Gewebeübergängen. Der Dual-Mode Applikator wird durch das Phantom, bestehend aus mehreren Schichten mit variierenden dielektrischen Eigenschaften, geschoben.

6.3 Detektion von Gewebeübergängen

Für die Detektion des Übergangs von gesundem zu tumorösem Gewebe ist die Bestimmung des dielektrischen Kontrasts notwendig. Wie in Kapitel 4 beschrieben, variieren die absoluten Werte der relativen Permittivität stark von Patient zu Patient. Ein Anstieg der individuellen relativen Permittivität eines Patienten dagegen weist auf eine Abnormalität hin. Um dieses Szenario nachzustellen, wurde ein Experiment mit einem Phantom durchgeführt, welches vier Schichten mit variierenden dielektrischen Eigenschaften aufweist. Die verschiedenen Schichten des Phantoms bestehen aus einem Agarose, DIW, Polyacrylamid-Gemisch. Die Zubereitung und die Eigenschaften der Phantome sind in der Arbeit von Bazrafshan et al. [Baz+] zusammengefasst. Durch die Zugabe von NaCl mit einer unterschiedlich hohen Konzentration werden variierende dielektrische Eigenschaften erreicht. Die Phantome haben eine zylindrische Form mit einem Durchmesser von 3 cm und einer Höhe von 2,5 cm. Ziel des Experiments ist es, den dielektrischen Kontrast zwischen den Phantomschichten zu detektieren, während der Applikator in das Phantom eingeschoben wird. Das Prozedere ist in Abbildung 6.5 dargestellt. Die verschiedenen Schichten des Phantoms können durch eine veränderte Farbe, aufgrund des variierenden Salzgehalts im Phantom, identifiziert werden. Die erste Schicht ohne Zusatz von Salz ist transparent. Die weiteren Schichten enthalten zunehmende Salzkonzentrationen und werden somit intransparenter. Im Vorfeld zu dem beschriebenen Experiment wurden die dielektrischen Kontraste zwischen den ein-

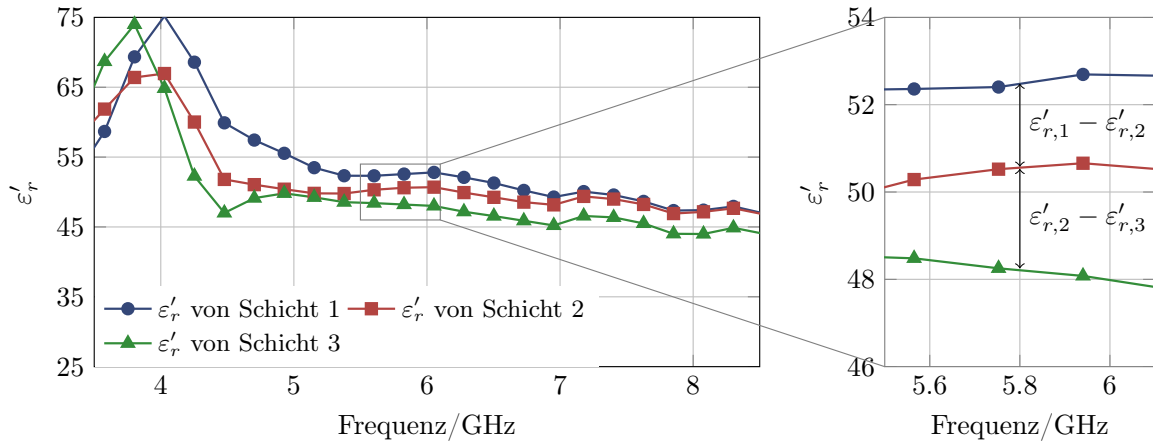


Abbildung 6.6: Messergebnisse der extrahierten relativen Permittivität im Operationsfrequenzbereich des Applikators bei 5,8 GHz.

zelenen Phantomschichten mit der dielektrischen Sonde (85070E Dielectric Probe Kit, Keysight Technologies) bestimmt. Dieser beträgt zwischen der ersten und zweiten Schicht $\epsilon_{r,1} = 1,9\%$ und zwischen der zweiten und dritten Schicht $\epsilon_{r,2} = 2,3\%$. Die extrahierte Permittivität im Frequenzbereich zwischen 3,5 GHz bis 8,5 GHz aus den Messungen mit dem Dual-Mode Applikator in den verschiedenen Phantomschichten ist in Abbildung 6.6 dargestellt. Zudem ist der relevante Arbeitsfrequenzbereich des Applikators um 5,8 GHz hervorgehoben, in dem der dielektrische Kontrast zwischen den Phantomschichten aufgetragen ist. Zwischen der ersten und zweiten Phantomschicht beträgt der Kontrast $\epsilon_{r,1} = 4,1\%$ und zwischen der zweiten und dritten Schicht $\epsilon_{r,2} = 4,5\%$. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den im Vorfeld bestimmten Permittivitätsmessungen.

6.4 Dual-Mode Mikrowellenablation

Neben der Detektion von Gewebeübergängen zur Positionierung des Applikators vor der Ablation, kann die Bestimmung der dielektrischen Eigenschaften während des Eingriffs zusätzliche Informationen über den individuellen Verlauf der Erwärmung des Gewebes liefern. Durch die Temperaturveränderung des Gewebes sinkt die relative Permittivität bis hin zu einem starken Abfall des Wertes, sobald die Koagulation des Gewebes einsetzt. Dieses Phänomen wurde in Abschnitt 3.3.1 näher beschrieben. So könnte der Detektionsmodus des Dual-Mode Applikators

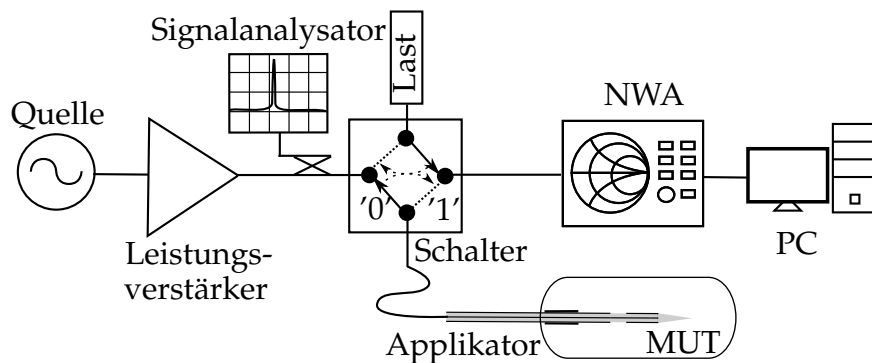


Abbildung 6.7: Schematische Darstellung des Aufbaus zur Auswertung der Dual-Mode Ablation.

ein erstes Feedback geben, um die individuelle Absorption der Mikrowellenenergie im Gewebe des Patienten zu beurteilen.

In Abbildung 6.7 ist die schematische Darstellung des Messaufbaus für die Evaluierung des Dual-Mode Applikators während der Ablation gegeben. Ein hybrider Schalter (PXI M91556C, Keysight Technologies) lenkt das Signal entweder mit hoher Leistung zur Behandlung der Gewebes oder mit niedriger Leistung zur Detektion von dielektrischen Eigenschaften hin zum Applikator. Dieser ist im Experiment umgeben von *ex-vivo* Lebergewebe. Das Leistungssignal wird durch eine Quelle (Agilent MXG) bei der diskreten Operationsfrequenz des Applikators erzeugt und durch den Leistungsverstärker (BONN BLMA 0818-20D) verstärkt. Zusätzlich ist ein Signalanalysator (Agilent MXA) durch einen Koppler in dem Messaufbau integriert, um die Vorwärtsleistung des Signals hin zum Applikator zu kontrollieren. Für die Detektion wird der Reflektionskoeffizient mittels des portablen NWAs (PXI M94375A, Keysight Technologies) gemessen. Die Messung selbst wird automatisiert mit einem Kalibrierskript, wie im vorigen Abschnitt beschrieben, durchgeführt. Der Zustand des Schalters '1' entspricht dem Detektionsmodus und der Zustand '0' dem Therapiemodus des Dual-Mode Applikators. Der Applikator wird zur Positionierung im Tumor im Detektionsmodus betrieben, sodass Permittivitätsänderungen detektiert werden können. Sobald die Positionierung abgeschlossen ist, wird der Therapiemodus aktiviert. Während der Ablation ist das Umschalten auf den Detektionsmodus möglich, um anhand der temperaturabhängigen dielektrischen Eigenschaften eine Aussage über den Therapieverlauf zu treffen. Das Experiment zur Permittivitätsbestimmung im Therapiemodus wurde im Zustand '0' gestartet, wobei für 15 s das Leistungssignal bei der Operationsfrequenz von 5,8 GHz hin zum Applikator geführt wurde. Nach dieser Zeit wurde das Leistungssignal



Leistung	Länge L x Breite B	$V_{\text{Läsion}}$
10 W	23 mm x 18 mm	3,9 cm ³
20 W	32 mm x 20 mm	6,7 cm ³
20 W	26 mm x 20 mm	5,45 cm ³
20 W	28 mm x 22 mm	7,1 cm ³

Abbildung 6.8: Ablationszone im *ex-vivo* Lebergewebe und die resultierenden Abmessungen der Läsionen.

ausgeschaltet und der Schalter in den Zustand '1' gestellt, wodurch der NWA mit dem Applikator verbunden wurde und durch den gemessenen Reflektionskoeffizient S_{11} das computergesteuerte Kalibrierskript ablaufen kann. Die Dauer einer S_{11} -Messungen beträgt weniger als 1 s. Dieser Ablauf wurde 40 Mal wiederholt, sodass es einer gesamten Ablationszeit von 10 min entspricht.

Dimension der Ablationszonen

Im Experiment wurden vier Gewebeproben einer Schweineleber abladiert und die dielektrischen Eigenschaften extrahiert. Die Leberproben waren eingefroren und wurden für das Experiment im Kühlschrank aufgetaut. Eine Ablation wurde mit einer Eingangsleistung von 10 W und drei weitere mit 20 W durchgeführt. Nach dem Experiment wurden die Leberproben entlang der Einstichstelle des Applikators aufgeschnitten, um die Dimensionen der Läsion darzulegen. Bei den Proben 2, 3 und 4 ist eine Karbonisierung des Gewebes entstanden, was auf maximale Temperaturen von über 100 °C hinweist. Die Läsionen haben eine sphäroide Form, aufgrund der rotationssymmetrischen Abstrahlung des Applikators. Die Länge L der Läsion entspricht der maximalen Ausdehnung entlang des Einstichs und die Breite B ist der maximalen Durchmessers der Läsion. Das Volumen $V_{\text{Läsion}}$ kann somit durch folgende Gleichung bestimmt werden

$$V_{\text{Läsion}} = \frac{4\pi}{3} \left(\frac{B}{2} \right)^2 \frac{L}{2}. \quad (6.13)$$

Die Länge und Breite der Läsion wurde anhand der Verfärbung der Gewebeproben gemessen. Die Veränderung von dem roten Lebergewebe hin zu einer bräunlichen

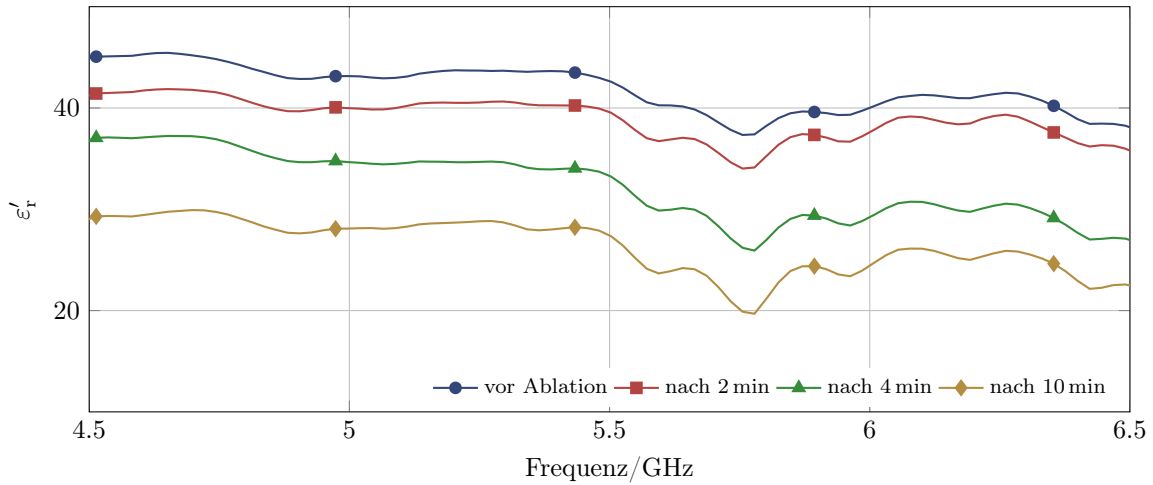


Abbildung 6.9: Messung der temperaturabhängigen relativen Permittivität während der Ablation von *ex-vivo*-Lebergewebe.

Verfärbung entspricht der Denaturierung der Zellen. Der rosafarbene Bereich zwischen dem braunen und roten Gewebe dagegen ist noch nicht sicher abladiert und wird somit nicht die Berechnungen aufgenommen. Ein Beispiel des abladierten Lebergewebes sowie die resultierenden Volumina der vier Läsionen sind in Abbildung 6.8 gegeben.

Messergebnisse der temperaturabhängigen Permittivität

Die Messungen der relativen Permittivität ϵ'_r im Frequenzbereich zwischen 4,5 GHz und 6,5 GHz der Messungen von Probe 1 ist in Abbildung 6.9 gegeben. Die Kurven geben die extrahierte relative Permittivität vor dem Experiment sowie 2, 4 und 10 min nach Beginn der Ablation an. Wie erwartet, sinkt im Verlauf der Messung der Wert der relativen Permittivität mit steigender Temperatur. Im nächsten Schritt wurde der Verlauf der relativen Permittivität an einem Frequenzpunkt, der Operationsfrequenz des Applikators bei 5,8 GHz, betrachtet. Bislang gibt es nur wenige Studien, die Aufschluss über die relative Permittivität während der Ablation bei anderen Frequenzen als den gängigen MWA-Operationsfrequenzen bei 915 MHz und 2,45 GHz geben. In der Arbeit von Neira et al. [Nei+18], wurden die dielektrische Eigenschaften über einen großen Frequenzbereich zwischen 0,5 GHz und 20 GHz von *ex-vivo* Schweinelebergewebe während einer Ablation ausgewertet. Dafür wurden, in einem bestimmten Abstand zum MWA-Applikator, ein Temperatursensor sowie eine Messsonde zur Bestimmung der dielektrischen Eigenschaften

eingbracht. Mit der Dauer der Ablationsmessung, steigt die Temperatur im Gewebe an. Dieses temperaturabhängige Verhalten wurde mittels eines Polynoms dritten Grades dargestellt. Für das Experiment in dieser Arbeit wurde die relative Permittivität durch den MWA-Applikator selbst bestimmt. Die Messung sowie das dazugehörige Fitting sind für die vier Leberproben in Abbildung 6.10 dargestellt. In Tabelle 6.1 sind die dazugehörigen Koeffizienten des Polynoms sowie der R^2 -Wert des Fits gegeben. Die Ergebnisse aus dieser Arbeit sind konsistent zu der Studie aus [Nei+18]. Die Messungen der Probe 2 in Abbildung 6.10 (b) zeigen einen niedrigeren Wert der relativen Permittivität ϵ_r verglichen mit den weiteren Proben beim Start der Messungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Probe im Zentrum nicht vollständig aufgetaut war. Während der Ablation nähert sich die relative Permittivität den Werten der Proben 3 und 4 an, welchen ebenfalls mit einer Eingangsleistung von 20 W ablatiert wurden.

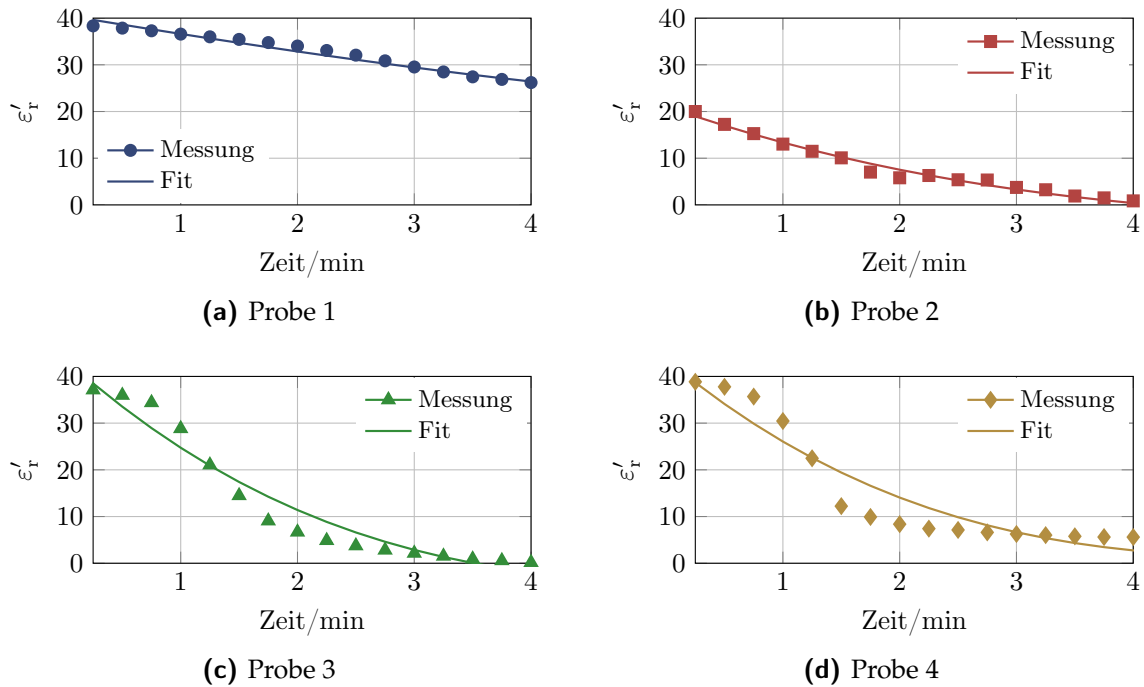


Abbildung 6.10: Messung und deren Fit auf ein Polynom dritten Grades der temperaturabhängigen relativen Permittivität ϵ_r für die vier Leberproben während der Ablation mit einer Eingangsleistung von (a) 10 W und (b), (c), (d) 20 W bei 5,8 GHz.

Der Abfall der Permittivität beträgt jeweils 75 %, 82 % und 78,5 % des initialen Wertes nach etwa zwei Minuten für die Proben 2, 3 und 4. Der Permittivitätsverlauf

Tabelle 6.1: Koeffizienten des Polynoms 3ter Ordnung: $a_3t^3 + a_2t^2 + a_1t + a_0$ und dazugehöriger R^2 Wert

	a_3	a_2	a_1	a_0	R^2
Probe 1	$5,524 \cdot 10^{-8}$	2,738e-05	-0,06905	40,65	0,9896
Probe 2	$-2,338 \cdot 10^{-7}$	3,07e-04	-0,1465	21,1	0,9868
Probe 3	$-8,043 \cdot 10^{-7}$	9,558e-04	-0,374	43,91	0,9537
Probe 4	$-8,145 \cdot 10^{-7}$	9,288e-04	-0,3465	43,68	0,9075

der Probe 1 hingegen weist einen stetigen Verlauf auf. Der plötzliche Abfall ist ein Indikator für die Karbonisierung des Gewebes in der Umgebung des Applikators, der bereits während der Ablation festgestellt werden kann und im Nachhinein, durch eine visuelle Kontrolle, bestätigt wurde. Ein konsistenter Permittivitätsabfall durch die Karbonisierung von Gewebe wurde bei der Frequenz von 2,45 GHz festgestellt, wobei der Permittivitätswert auf 10 % des Startwerts abgefallen ist [Lop+12; JB11].

Die Kalibrierung des Applikators wurde im Vorfeld der Ablation bei einer Umgebungstemperatur von 21 °C durchgeführt. Während der Messungen steigt die Temperatur um den Applikator herum stark an, wodurch die Materialeigenschaften des Applikators selbst verändert werden. Daraus resultiert eine fehlerhafte Anpassung der intialen Kalibriermetrik und der tatsächlichen Umgebung während der Ablation. Der Detektionsmodus weist nachvollziehbare Ergebnisse der Permittivitätsextrahierung bis etwa vier Minuten nach dem Start der Ablationsmessung auf. Nachdem eine Karbonisierung des Gewebes in der Umgebung des Applikators auftritt, ist der Drift der Kalibrierung zu hoch, um nachvollziehbare Ergebnisse zu erzielen. Für die zukünftige Anwendung bedeutet das, dass die Dauer- und Leistungseinstellungen während der Intervention so angepasst werden können, dass Karbonisierungen vermieden und somit die Größe der Läsion optimiert werden kann.

6.5 MRT-Kompatibilität

Bei dem Entwurf des Koaxial-Slot-Applikators für die Dual-Mode Ablation wurde zunächst ein starres Koaxialkabel aus Kupfer vom Typ UT085 mit einem Durchmes-

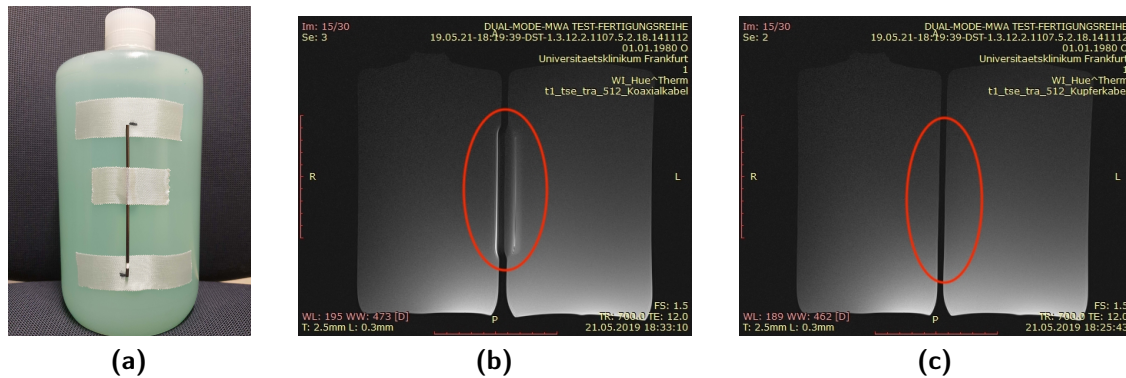


Abbildung 6.11: MRT-Kompatibilität von starren Koaxialkabel, (a) Versuchsaufbau, (b) Bildartefakt durch MRT-inkompatibles Koaxialkabel und (c) MRT-kompatibles Kabel.

Tabelle 6.2: Nicht-magnetische Koaxialkabel, die im MRT auf Kompatibilität getestet wurden.

Bezeichnung	Durchmesser in mm	Artefakt
UT-085	2,16	ja
RN 50085	2,2	ja
RE50141-831	3,58	ja
UT-047C-LL	1,19	nein

ser von 2,1 mm verwendet. Untersuchungen zur MRT-Kompatibilität mit diesem Demonstrator wiesen jedoch große Bildartefakte auf, die auf eine magnetische Komponente im Kabel hindeuteten. Der Innenleiter des Kabels ist mit einer Silbermetallisierung von wenigen Mikrometern auf dem Kupfer beschichtet, die ausreicht, um die MRT-Bildgebung zu stören. Daraufhin wurden weitere Kabel, die herstellerseitig als nicht-magnetisch bezeichnet werden, im MRT getestet. Dabei wurde jeweils ein Kabel an einen Wasserbolus geklebt, um ausreichend Kontrast für die Bildgebung zu erreichen, siehe Abbildung 6.11 (a). Die getesteten Kabel sind in Tabelle 6.2 aufgelistet. Die MRT-Aufnahme des Kabels vom Typ RN 50085, das Bildartefakte verursacht, ist in Abbildung 6.11 (b) gegeben. In dieser Untersuchung hat lediglich das Koaxialkabel vom Typ UT-047C-LL keine Artefakte verursacht, Abbildung 6.11 (c), und ist somit für weitere Untersuchungen geeignet. Die Ergebnisse die-



Abbildung 6.12: Aufbau der Messungen mit dem Koaxial-Slot-Applikator im MRT, (a) Vorbereitung für die Kalibrierung und (b) Applikator im Phantom während der Bildgebung.

ser Untersuchungen wurden in der Masterarbeit von Markus Kochanek erarbeitet [Koc20].

Aufgrund des kleineren Durchmessers des MRT-kompatiblen Koaxialkabels, wurden die geometrischen Parameter für die Operationsfrequenz bei 5,8 GHz angepasst. Dafür wurden Vollwellensimulation in CST Studio Suite durchgeführt, in denen die optimale Anpassung des Applikators in Lebergewebe durch Variationen der geometrischen Parameter gefunden wurde. Die resultierenden Abmessungen sind $l_{\text{Spitze}} = 1,32 \text{ mm}$, $l_{\text{Slot}} = 6,2 \text{ mm}$ und $l_{\text{Zyl}} = 9 \text{ mm}$. Zudem wurde die Länge zwischen dem Metallzylinder und dem Slot optimiert und ergab $l = 9 \text{ mm}$.

Für die Validierung der MRT-Kompatibilität des aktiven Dual-Mode Applikators wurden Detektionsmessungen mit einem Demonstrator am IDIR durchgeführt. Dafür wurde ein Phantom bestehend aus drei Schichten mit variierenden dielektrischen Eigenschaften genutzt, durch das der Applikator im Verlauf der Messung gestochen wird. Der Messaufbau beinhaltet den portablen NWA (PXI M9375A, Keysight Technologies) mit integriertem PC. Ein nicht-magnetisches Kabel (S04212B, Huber+Suhner) mit einer Länge von 10 m verbindet den externen Messaufbau außerhalb der MRT-Raums mit dem Applikator im MRT (Magnetom Aera, Siemens Healthcare GmbH), wie in Abbildung 6.12 (a) dargestellt. Der Applikator selbst befindet sich während der Messungen innerhalb der Röhre des MRTs. Dabei steckt der Applikator im Phantom, Abbildung 6.12 (b). Zusätzlich ist ein Wasserbolus in dem Aufbau platziert, um ausreichend Signalstärke im MRT zu generieren. Für die Bildgebung wurde die, in der klinischen Praxis genutzte, Turbo Spin Echo (TSE)-

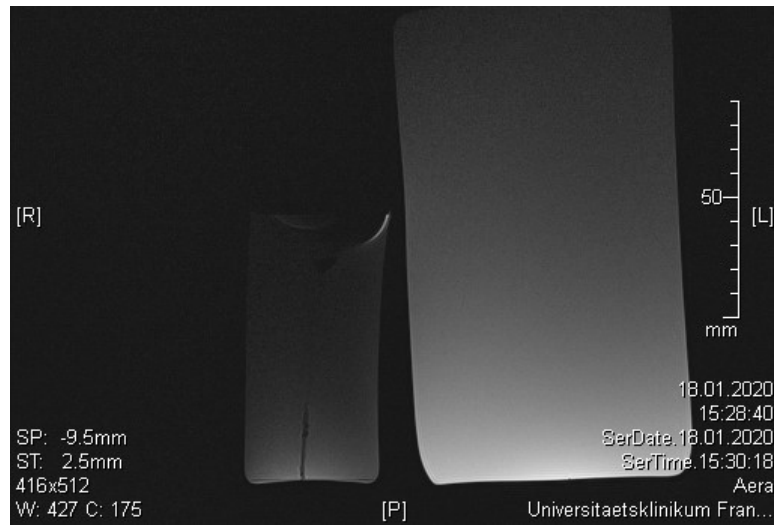


Abbildung 6.13: MRT-Aufnahme des Dual-Mode Applikators betrieben im Detektionsmodus.

Sequenz gefahren. Eine Aufnahme während des Experiments ist in Abbildung 6.13 gegeben. Der Applikator selbst ist deutlich auf der Aufnahme zu erkennen und führt zu keinem Bildartefakt. Lediglich die Steckverbindung führt zu einer Verzerrung im Bild. Diese ist jedoch nicht relevant, da sich für die zukünftige Anwendung die Steckverbindung außerhalb des zu behandelnden Patienten befindet.

Für die Auswertung des Detektionsmodus des koaxialen Slot-Applikators im MRT wurde eine Kalibrierung mit DIW, Luft und einer Salzwasserlösung mit einer NaCl Konzentration von 1 mol/l durchgeführt. Daraufhin wurde der Applikator in das geschichtete Phantom eingeführt und Permittivitätsmessungen an zehn verschiedenen Positionen durchgeführt. Dies entspricht einem Abstand zwischen zwei Messungen von etwa 1 cm. Dabei wurden alle drei Schichten des Phantoms durchstoßen. Für die visuelle Kontrolle, in welcher Schicht sich der Applikator während des Experiments befindet, ist die mittlere Schicht des Phantoms mit einer Lebensmittelfarbe rot eingefärbt. Während die erste und dritte Schicht des Phantoms die gleichen dielektrischen Eigenschaften aufweisen, stellt die mittlere Schicht einen dielektrischen Kontrast dar. Der Aufbau erinnert somit an einen Tumor mit einer anderen Permittivität gegenüber dem umliegenden gesunden Gewebe. In Abbildung 6.14 sind die extrahierten Werte der relativen Permittivität ϵ'_r für die einzelnen Positionen im Phantom gegeben. Ein Sprung in der Permittivität zwischen Position 5 und 6 ist klar zu erkennen, der auf die verschiedenen Schichten des Phantoms hinweist. Die tatsächliche Grenze zwischen den beiden Phantomschichten liegt in

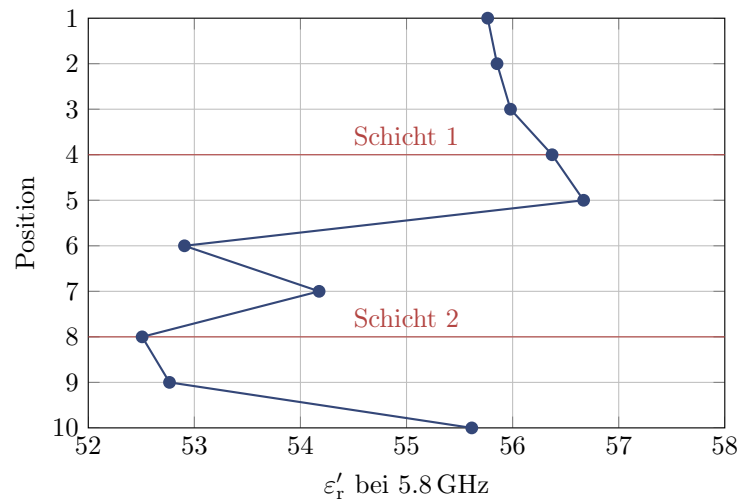


Abbildung 6.14: Darstellung der gemessenen Permittivitätswerte bei 5,8 GHz an verschiedenen Position des geschichteten Phantoms.

etwa an Position 4. Die örtliche Diskrepanz der gemessenen Grenze liegt an der Tatsache, dass der Slot und nicht die Spitze des Applikators der sensitive Bereich ist. Somit entsteht ein Offset zwischen der Position der Spitze des Applikators und der tatsächlichen Region, in der die Permittivität bestimmt wird. Der Abstand zwischen der Spitze und des Slots beträgt 0,8 cm. Dieser Wert stimmt nahezu genau mit der örtlichen Diskrepanz zwischen der Position des Applikators und des Messung des Permittivitätssprungs überein. Im Rahmen dieses Experiments ist keine quantitative Untersuchung der Genauigkeit des Detektionsmodus vorgenommen worden. Viel mehr dienen die Ergebnisse dem Nachweis der grundsätzlichen Machbarkeit, um dielektrische Eigenschaften mittels des Dual-Mode Applikators zu bestimmen. Abschließend kann aus dem Experiment abgeleitet werden, dass sowohl die Funktionalität der MRT-Bildgebung als auch die des Detektionsmodus bei gleichzeitiger Nutzung gegeben ist. Daraus entsteht die Möglichkeit einer multi-modalen Bildgebung für eine verbesserte Tumorlokalisierung und ein Monitoring der MWA.

7 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal eine konkrete Umsetzung des Dual-Mode Applikatorkonzepts erfolgreich demonstriert, welches die Anforderungen an eine verbesserte Kontrolle und ein Monitoring während der Behandlung erfüllt. Basierend auf der Kenntnis der gewebe- und temperaturabhängigen Wechselwirkung mit elektromagnetischen Feldern können Tumore mit dem Applikator identifiziert und der Verlauf der Behandlung überwacht werden. Die Kombination aus dieser neuen Mikrowellensensorik mit der MRT-Bildgebung bietet die Möglichkeit einer verbesserten Platzierung des Applikators im Zentrum des Tumors sowie eine kontinuierliche Überwachung der Ablation durch Permittivitätsmessungen während der Ablation in Kombination mit MR-Thermometrie. Dadurch kann eine kontrollierte Koagulation des gesamten Tumors plus Sicherheitsaum gewährleistet werden und bereits während der Therapie Aufschluss über den Behandlungserfolg gegeben werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der heutige medizinische Stand der MWA aus Sicht der Hochfrequenztechnik analysiert und hinsichtlich Verbesserungsmöglichkeiten des Applikators selbst und der Interaktion mit dem Gewebe abgeleitet. Für die multiphysikalische Modellierung der Mikrowellenablation wurden EM-thermisch gekoppelte Simulationen mit der Software CST Studio Suite durchgeführt. Damit wurde der Einfluss der Operationsfrequenz auf das Ablationsgebiet ausgewertet. Aktuelle MWA-Systeme verwenden, die in ISM Bändern liegenden, Frequenzen von 915 MHz und 2,45 GHz, aufgrund der Verfügbarkeit von kostengünstigen Mikrowellengeneratoren und lizenzfreier Nutzbarkeit. Durch die Relation zwischen maximaler Temperatur und Größe der Läsion wurde ein erweiterter Frequenzbereich zwischen 2,5 GHz und 10 GHz identifiziert, in dem klinisch relevante Ablationszonen erreicht werden können. Gleichzeitig bietet die Nutzung des vergrößerten Frequenzbereichs Vorteile hinsichtlich einer höheren Flexibilität bei dem Entwurf von Applikatoren. Eine weitere grundlegende Untersuchung in dieser Arbeit beschäftigt sich mit der realitätsnahen Modellierung der MWA durch die Verwendung von bidirektionalen Simulationen, in denen die Temperaturabhängigkeit der Materialparameter von biologischem Gewebe berücksichtigt wurde. Als wichtiges Ergebnis dieser Untersuchungen konnte die Perfusion des menschlichen Körpers

als entscheidender Parameter auf die simulierte Ablationscharakteristik identifiziert werden. Die patienten-spezifische Perfusion hat somit einen dominanten Einfluss auf die tatsächliche Größe der Ablationszone. Diese Information motiviert weitere Untersuchungen hinsichtlich der Optimierung von Leistungs und Dauer der Anwendung von MWA-Applikatoren.

Speziell bei der Entwicklung von Dual-Mode Applikatoren ist die Information über den patienten-spezifischen Kontrast der Permittivität relevant. Dieser Parameter definiert die Anforderungen an die Sensitivität der Applikatoren und gibt darüber hinaus Aufschluss über die allgemeine Machbarkeit von mikrowellenbasierten Diagnose Werkzeugen für die Tumor Detektion. Für die Untersuchung dieses Parameters wurde im Rahmen dieser Arbeit eine organäre klinische Studie initiiert und durchgeführt, in dem die dielektrischen Eigenschaften im Allgemeinen und im Speziellen der dielektrische Kontrast von gesundem und Tumorgewebe im Frequenzbereich zwischen 0,5 GHz bis 26,5 GHz von fünf frisch resizierten menschlichen Leberproben ausgewertet wurden. Diese Studie stellt eine notwendige Ergänzung zur aktuellen Studienlage der dielektrischen Eigenschaften von Lebertumorgewebe dar. Die Ergebnisse aus dieser Studie liefern erstmalig Erkenntnisse hinsichtlich der Notwendigkeit einer Definition von patienten-spezifischen Schwellwerten zur Unterscheidung von Tumor und gesundem Gewebe. Bei der Betrachtung der gesamten Messungen von gesundem Lebergewebe ist eine hohe Standardabweichung erkennbar, wohingegen die Standardabweichung der Messungen pro Patient sehr gering ist. Ein ähnlicher Trend wurde bei der Auswertung des patienten-spezifischen dielektrischen Kontrasts festgestellt. Dieser variiert stark von Patient zu Patient. Die Analyse über einen großen Frequenzbereich ergab einen maximalen dielektrischen Kontrast zwischen 28,9 % und 60,9 % mit lokalen Maxima im Frequenzbereich zwischen 8 GHz und 12 GHz. Basierend auf den Messdaten der klinischen Studie, konnte kein genereller Schwellwert der komplexen Permittivität definiert werden, sodass für die Detektion von Lebertumoren eine individuelle Bestimmung von Permittivitätsänderungen, so wie es das beschriebene Dual-Mode Konzept vorsieht, notwendig ist.

Die Realisierung von Dual-Mode Applikatoren für die MWA erfordert sowohl Methoden zur Extraktion von dielektrischen Informationen des umliegenden Gewebes als auch die Möglichkeit eine hohe Energie in das anvisierte Gebiet zu absorbieren. Dazu wurden in dieser Arbeit zwei Ansätze vorgestellt, ein planares Resonatorarray sowie die neuartige Anwendung einer dedizierten Kalibrierung mit einem koaxialen Slot-Applikator. Für beide Ansätze wurden Labormuster entwickelt, die die konkreten Anforderungen an die maximale Abmessung von 2 mm für ein minimal-invasives Werkzeug erfüllten. Zudem konnte die MRT-Kompatibilität der Labormuster verifiziert werden.

Der Resonator-basierte Ansatz stellt eine sehr sensitive Methode zur Detektion von Permittivitätsänderungen dar, indem Resonanzfrequenzverschiebungen ausgewertet werden. Messungen zur Auswertung des Detektionsmodus eines miniaturisierten Demonstrators zeigten eine Resonanzfrequenzverschiebung von 350 MHz bei einer Operationsfrequenz von 12,3 GHz. Dies entspricht einer relativen Resonanzfrequenzverschiebung von 3,2 %. Die Integration des planares Resonatorarrays in ein nadel-ähnliches Werkzeug wurde durch die Verwendung eines flexiblen Substrats realisiert. Dadurch konnte die planare Struktur hin zu einem zylinderförmigen Werkzeug gerollt werden. Die Auswertung des Behandlungsmodus erfolgte durch Messungen mit *ex-vivo* Lebergewebe mit einer maximalen Eingangsleistung von 20 W. Die resultierenden Ablationszonen wiesen eine Tropfenform mit maximaler radialer Ausdehnung auf Höhe der Resonatoren von 1,1 cm, einer Länge von 1,7 cm sowie einer Eindringtiefe von 1,6 cm auf. Die Resonator-basierten Strukturen erfüllten zwar die grundlegenden Anforderungen an ein minimal-invasives MWA-System, jedoch erwies sich ihr Aufbau als nicht hinreichend robust und zuverlässig für die MWA-Behandlung.

Als zweiten Ansatz zur Realisierung des Dual-Mode Konzepts wurde ein koaxialer Slot-Applikator vorgestellt. Diese Struktur fungiert bei der Operationsfrequenz als Antenne, um die Mikrowellenenergie in das umliegende Gewebe abzustrahlen. Durch die Auswertung der Absorption des Signals in dem Gewebe, können die dielektrischen Eigenschaften des umliegenden Mediums bestimmt werden. Es wurde eine speziell für diese Anwendung erforderliche dedizierte Kalibrierung untersucht, welche aus drei Referenzmessungen des Applikators umgeben von drei verschiedenen Materialien bekannter Permittivität besteht. Dadurch wird das Mikrowellensystem bestimmt und anschließende Permittivitätsmessung von unbekannten Materialien ermöglicht. Eine Genauigkeitsanalyse von Messungen mit einem koaxialen Labormuster mit der Operationsfrequenz von 5,8 GHz ergaben einen mittleren relativen Fehler von nur 3,7 %, der deutlich geringer ist im Vergleich zu etablierten Messsystemen zur Bestimmung von dielektrischen Eigenschaften mit einer Fehlertoleranz bis zu 5 %. Basierend auf diesen vielversprechenden Ergebnissen wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, um auch während der Ablation die dielektrischen Eigenschaften des umliegenden Gewebes bestimmen zu können. Es wurde ein Messprotokoll entwickelt, welches alle 15 s das Umschalten des Detektionsmodus in den Behandlungsmodus ermöglicht. Messungen mit *ex-vivo* Schweineleber mit einer maximalen Eingangsleistung von nur 20 W für eine Dauer von 10 min ergaben klinisch relevante Dimensionen von Ablationszonen mit einem Volumen von 7,1 cm³. Zudem wurden aufschlussreiche Ergebnisse aus der Permittivitätsextraktion erzielt. Es konnte ein Abfall der Permittivität über die Behandlungsdauer gemessen werden, der konsistent mit aktuellen Daten der

temperatur-abhängigen Permittivität aus Studien in der Literatur ist. Dies ermöglichte erstmalig ein Monitoring der Intervention durch den MWA-Applikator selbst, wenn auch zunächst unter Laborbedingungen.

Die Kombination aus der möglichen dielektrischen und thermischen Mikrowellensensorik und den Vorteilen der MRT-Bildgebung und MR-Thermometrie erlaubt in Zukunft eine zuverlässigere Behandlungsplanung und Kontrolle. Aus dem Grund wurde im nächsten Schritt der Detektionsmodus des coaxialen Slot-Applikators während der Bildgebung im MRT qualitativ ausgewertet. Dabei wurde ein Experiment mit einem Phantom, welches einen Tumor in gesundem Gewebe nachbildet, durchgeführt. Es wurde keine Wechselwirkung der hochfrequenten Anregung des Applikators und des MRTs festgestellt, sodass unverzerrte MRT-Bilder während des Betriebs des Detektionsmodus aufgenommen werden konnten. Zudem konnte ein dielektrischer Kontrast im Phantom durch den Detektionsmodus des Applikators identifiziert werden. Die Integration eines Detektionsmodus im MRT-kompatiblen MWA-Applikator bietet ein klares Alleinstellungsmerkmal gegenüber dem internationalen Stand der Forschung auf diesem Gebiet.

Ausblick

Bei der Entwicklung des Dual-Mode Applikators für die Mikrowellenablation ist eine quantitative Auswertung des Detektionsmodus im MRT mit Lebergewebe und tumorähnlichen Phantomen noch offen. Eine weitere Arbeit beinhaltet die Etablierung eines Messprotokolls, in dem ein anwenderfreundlicher Kalibrier-Workflow durchgeführt wird, der für den klinischen Einsatz geeignet ist. Darüber hinaus werden in Experimenten einer Dual-Mode Ablation in Kombination mit der MR Thermometrie weitere Informationen über Leistungsfähigkeit einer Sensordatenfusion ermittelt. Zudem sollen die Entwicklungen dieser Arbeit für eine mögliche Verwertung hinsichtlich des zukünftigen Einsatzes im klinischen Umfeld validiert werden. Dies beinhaltet weitere Untersuchungen für eine robuste Fertigung der coaxialen Strukturen, um zuverlässige und reproduzierbare klinische Tests durchführen zu können.

Generell weisen der Einsatz der Mikrowellentechnologie und Verfahren der Mikrowellentechnik ein hohes Innovationspotential zur Diagnose und Therapie bei regionalen onkologischen Fragestellungen auf. Die Interdisziplinarität zwischen Mikrowellentechnik und interventioneller Radiologie könnte in weiteren Bereichen, wie beispielsweise bei der Transarteriellen Chemoperfusion (TACP) und -embolisation (TACE) Anwendung finden, um die Aufnahme von Wirkstoffen in die Zelle beispielsweise mittels Mikrowellen-basierter Elektroporation zu erleichtern.

Dafür könnte ein Katheter für die TACP/TACE dahingehend erweitert werden, um Mikrowellen-basierte Elektroporation zu applizieren und so die Anschlagsrate der Behandlung zu erhöhen. Ein weiteres aktuelles Thema der Medizintechnik stellt die Unterstützung des Operators durch assistive Roboter dar. Für die MWA ist es möglich, ein roboter-basiertes Assistenzsystem für die verbesserte Platzierung des MWA-Applikators im Zentrum des Tumors zu verwenden. Dabei würde die zusätzliche Information zur Tumorlokalisation über die Mikrowellensensorik in der Spitze des Applikators dem robotischen System zur Verfügung gestellt werden.

Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

α	Cole-Cole Parameter
Δ	dielektrischer Kontrast
δ	Eindringtiefe
Γ	Reflektionsfaktor
λ	Wellenlänge
μ	Permeabilität
μ_r	relative Permeabilität
μ_0	Permeabilität im Vakuum
ω	Kreisfrequenz
\bar{E}	mittlerer Fehler
ρ	elektrische Ladungsdichte
σ	elektrische Leitfähigkeit
σ_s	statische Leitfähigkeit
$\tan \delta$	Verlustwinkel
τ	Zeitkonstante
B	magnetische Flussdichte

D	elektrische Flussdichte
E	elektrische Feldstärke
H	magnetische Feldstärke
J	Strömungsdichte
ε	Permittivität
ε_r''	Imaginärteil der komplexen relativen Permittivität
ε_r'	Realteil der komplexen relativen Permittivität
ε_0	Permittivität für statisches Feld
ε_0	Permittivität im Vakuum
ε_∞	Permittivität für sehr hochfrequentes elektromagnetisches Feld
ε_r	relative Permittivität
ϱ	Dichte
B	Blutfluss
C	Kapazität
<i>c</i>	Wärmekapazität
<i>f</i>	Frequenz
<i>k</i>	thermische Leitfähigkeit
<i>L</i>	Anstiegsrate
<i>L</i>	Induktivität
Q	Wärme
S	Sphärizität
<i>s</i>	Oberfläche

S_{ii}	Streuparameter
T	Temperatur
t	Zeit
v	Volumen
w	Perfusionskoeffizient
Y	Admittanz
Z	Impedanz
$\underline{\epsilon_r}$	komplexe relative Permittivität
CPW	Koplanare Wellenleitung, engl. <i>Coplanar Waveguide</i>
CSRR	Komplementärer Split Ring Resonator, engl. <i>Complementary Split Ring Resonator</i>
CT	Computer-Tomographie
DIW	Deionisiertes Wasser
EM	elektromagnetisch
FLASH	Fast Low Angle Shot
HCC	Hepatozelluläres Karzinom, engl. <i>hepatocellular carcinoma</i>
HIFU	Hochintensiv-Fokussierter Ultraschall
ISM	Industrie, Wissenschaft, Medizin, engl. <i>Industrial, Scientific, Medical</i>
LITT	Laser-induzierte Interstitiale Thermotheapie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Mikrostreifenleitung, engl. <i>Microstripline</i>
MUT	Material unter Test
MWA	Mikrowellenablation

NaCl	Natriumchlorid
NWA	Netzwerkanalysator
RFA	Radiofrequenz Ablation
SRR	Split Ring Resonator
TSE	Turbo Spin Echo
US	Ultraschall

Literatur

- [Bae+04] J. D. Baena, R. Marques, F. Medina und J. Martel. „Artificial magnetic metamaterial design by using spiral resonators“. In: *Physical Review B* 69 (1 Jan. 2004), Seite 014402. DOI: 10.1103/PhysRevB.69.014402.
- [Bae+05] J. D. Baena, J. Bonache, F. Martin, R. M. Sillero, F. Falcone, T. Lopetegi, M. A. G. Laso, J. Garcia-Garcia, I. Gil, M. F. Portillo und M. Sorolla. „Equivalent-Circuit Models for Split-Ring Resonators and Complementary Split-Ring Resonators Coupled to Planar Transmission Lines“. In: *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 53.4 (Apr. 2005), Seiten 1451–1461. DOI: 10.1109/TMTT.2005.845211.
- [Baz+] Babak Bazrafshan, Carolin Hessinger, Christian Schmithals, Frank Hübner, Martin Schüssler, Albrecht Piper, Rolf Jakoby und Thomas J. Vogl. „Microwave dielectric and thermal ablation analysis of an acrylamide-based liver phantom“. Manuscript in preparation.
- [Bel+16] G. Bellizzi, L. Crocco, M. Cavagnaro, L. Farina, V. Lopresto und R. Scapaticci. „A Full-Wave Numerical Assessment of Microwave Tomography for Monitoring Cancer Ablation“. In: *European Conference on Antennas and Propagation*. 2. Juni 2016. DOI: 10.23919/EuCAP.2017.7928432.
- [Bon+06] J. Bonache, M. Gil, I. Gil, J. Garcia-Garcia und F. Martin. „On the electrical characteristics of complementary metamaterial resonators“. In: *IEEE Microwave and Wireless Components Letters* 16.10 (Okt. 2006), Seiten 543–545. DOI: 10.1109/LMWC.2006.882400.
- [Bra08] C. L. Brace. „Temperature-dependent Dielectric Properties of Liver Tissue Measured During Thermal Ablation: Toward an Improved Numerical Model“. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Aug. 2008, Seiten 230–233. DOI: 10.1109/IEMBS.2008.4649132.
- [Bra11a] C. L. Brace. „Dual-slot Antennas for Microwave Tissue Heating: Parametric Design Analysis and Experimental Validation“. In: *Medical Physics* 38.7 (Juni 2011), Seiten 4232–4240. DOI: 10.1118/1.3601019.

- [Bra11b] C. L. Brace. „Thermal tumor ablation in clinical use“. In: *IEEE Pulse* 2.5 (2011), Seiten 28–38. DOI: 10.1109/MPUL.2011.942603.
- [Buc+16] O. M. Bucci, M. Cavagnaro, L. Crocco, V. Lopresto und R. Scapaticci. „Microwave Ablation Monitoring via Microwave Tomography: A Numerical Feasibility Assessment“. In: *European Conference on Antennas and Propagation*. Apr. 2016, Seiten 1–5. DOI: 10.1109/EuCAP.2016.7481465.
- [BV99] N. C. Bhavaraju und J. W. Valvano. „Thermophysical Properties of Swine Myocardium“. In: *International Journal of Thermophysics* 20.2 (März 1999), Seiten 665–676. DOI: 10.1023/A:1022673524963.
- [Cam+96] J. Camart, D. Despretz, M. Chive und J. Pribetich. „Modeling of various kinds of applicators used for microwave hyperthermia based on the FDTD method“. In: *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 44.10 (1996), Seiten 1811–1818. DOI: 10.1109/22.539939.
- [Cav+11] M. Cavagnaro, C. Amabile, P. Bernardi, S. Pisa und N. Tosoratti. „A Minimally Invasive Antenna for Microwave Ablation Therapies: Design, Performances, and Experimental Assessment“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 58.4 (Apr. 2011), Seiten 949–959. DOI: 10.1109/TBME.2010.2099657.
- [CC41] Kenneth S. Cole und Robert H. Cole. „Dispersion and Absorption in Dielectrics. I. Alternating Current Characteristics“. In: *Journal of Chemical Physics* 9 (Apr. 1941). DOI: 10.1063/1.1750906.
- [CMB13] J. Choi, M. Morrissey und J. C. Bischof. „Thermal Processing of Biological Tissue at High Temperatures: Impact of Protein Denaturation and Water Loss on the Thermal Properties of Human and Porcine Liver in the Range 25–80 Degree Celsius“. In: *Journal of Heat Transfer* 135.6 (Mai 2013). DOI: 10.1115/1.4023570.
- [CS00] L. Chin und M. Sherar. „Changes in Dielectric Properties of ex-vivo Bovine Liver at 915 MHz During Heating“. In: *Physics in Medicine and Biology* 46.1 (Dez. 2000), Seiten 197–211. DOI: 10.1088/0031-9155/46/1/314.
- [Deb29] P. Debye. „Polar Molecules“. In: *New York: Chemical Catalog* (1929). DOI: 10.1002/ange.19290424112.
- [Eic+01] K. Eichler, M. G. Mack, R. Straub, K. Engelmann, S. Zangos, D. Woi-taschek und T. J. Vogl. „Oligonoduläres hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotheapie (LITT)“. In: *Der Radiologe* 41.10 (Okt. 2001), Seiten 915–922. DOI: 10.1007/s001170170063.

- [EM95] S. Evans und S. C. Michelson. „Intercomparison of Dielectric Reference Materials Available for the Calibration of an Open-Ended Probe at Different Temperatures“. In: *Measurement Science and Technology* 6.12 (1995), Seite 1721. DOI: 10.1088/0957-0233/6/12/011.
- [FMS03] E. C. Fear, P. M. Meaney und M. A. Stuchly. „Microwaves for Breast Cancer Detection?“ In: *IEEE Potentials* 22.1 (Feb. 2003). DOI: 10.1109/MP.2003.1180933.
- [Gas17] P. Gas. „Optimization of multi-slot coaxial antennas for microwave thermotherapy based on the S11-parameter analysis“. In: *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 37.1 (2017), Seiten 78–93. DOI: 10.1016/j.bbe.2016.10.001.
- [GC11] E. S. Glazer und S. A. Curley. „The ongoing history of thermal therapy for cancer.“ In: *Surgical Oncology Clinics of North America* 20 (2 Apr. 2011), Seiten 229–vii. DOI: 10.1016/j.soc.2010.11.001.
- [GGC96] C. Gabriel, S. Gabriel und E. Corthout. „The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey“. In: *Physics in Medicine and Biology* 41.11 (1. Nov. 1996), Seiten 2231–2249. DOI: 10.1088/0031-9155/41/11/001.
- [GLG96a] S. Gabriel, R. W. Lau und C. Gabriel. „The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz“. In: *Physics in Medicine and Biology* 41.11 (1. Nov. 1996), Seiten 2251–2269. DOI: 10.1088/0031-9155/41/11/002.
- [GLG96b] S. Gabriel, R. W. Lau und C. Gabriel. „The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues“. In: *Physics in Medicine and Biology* 41.11 (1. Nov. 1996), Seite 2271. DOI: 10.1088/0031-9155/41/11/003.
- [Gol01] S. N. Goldberg. „Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques“. In: *European Journal of Ultrasound* 13.2 (2001), Seiten 129–147. DOI: 10.1016/S0929-8266(01)00126-4.
- [Gre47] J. P. Greenstein. *Biochemistry of Cancer*. Academic Press Inc., 1947.
- [GSS78] E. H. Grant, R. J. Sheppard und G. P. South. *Dielectric behaviour of biological molecules in solution*. Monographs on physical biochemistry. Clarendon Press, 1978. DOI: 10.1016/0307-4412(79)90015-3.

- [Gun+13] S. R. Guntur, K. I. Lee, D.-G. Paeng, A. J. Coleman und M. J. Choi. „Temperature-Dependent Thermal Properties of ex-vivo Liver Undergoing Thermal Ablation“. In: *Ultrasound in Medicine and Biology* 39.10 (März 2013), Seiten 1771–1784. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.04.014.
- [Hag+03] D. M. Hagl, D. Popovic, S. C. Hagness, J. H. Booske und M. Okoniewski. „Sensing volume of open-ended coaxial probes for dielectric characterization of breast tissue at microwave frequencies“. In: *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 51.4 (Apr. 2003), Seiten 1194–1206. ISSN: 0018-9480. DOI: 10.1109/TMTT.2003.809626.
- [Han+07] C. P. Hancock, S. Chaudhry, P. Wall und A. M. Goodman. „Proof of Concept Percutaneous System to Enable Fast and Finely Controlled Ablation of Biological Tissue“. In: *Medical and Biological Engineering and Computing* 45.6 (Apr. 2007), Seiten 531–540. DOI: 10.1007/s11517-007-0184-z.
- [Han+13] C. P. Hancock, N. Dharmasiri, M. White und A. M. Goodman. „The Design and Development of an Integrated Multi-Functional Microwave Antenna Structure for Biological Applications“. In: *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 61.5 (Mai 2013), Seiten 2230–2241. ISSN: 0018-9480. DOI: 10.1109/TMTT.2013.2255620.
- [Has+15] P. A. Hasgall, F. Di Gennaro, C. Baumgartner, E. Neufeld, M. C. Gosselin, D. Payne, A. Klingensboeck und N. Kuster. *IT'IS Database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues*. Sep. 2015. DOI: 10.13099/VIP21000-03-0. URL: <http://www.itis.ethz.ch/database>.
- [Hes+19] C. Hessinger Nee Reimann, B. Bazrafshan, F. Hübner, S. Schmidt, M. Schüßler, B. Panahi, B. Kaltenbach, C. Polkowski, T. J. Vogl und R. Jakoby. „Dielectric Contrast Between Normal and Tumor Ex-Vivo Human Liver Tissue“. In: *IEEE Access* 7 (2019), Seiten 164113–164119. DOI: 10.25534/tuprints-00009679.
- [Hou+16] Y. Hou, Y.-G. Wei, J.-Y. Yang, T.-F. Wen, M.-Q. Xu, L.-N. Yan und B. Li. „Combined Hepatectomy and Radiofrequency Ablation versus TACE in Improving Survival of Patients with Unresectable BCLC stage B HCC“. In: *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 15.4 (2016), Seiten 378–385. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(16\)60089-9](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(16)60089-9).
- [HRL91] W. Hurter, F. Reinbold und W. J. Lorenz. „A dipole antenna for interstitial microwave hyperthermia“. In: *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 39.6 (1991), Seiten 1048–1054. DOI: 10.1109/22.81680.

- [JB11] Z. Ji und C. Brace. „Expanded Modeling of Temperature-Dependent Dielectric Properties for Microwave Thermal Ablation“. In: *Physics in Medicine and Biology* 56.16 (2011), Seiten 5249–5264. DOI: 10.1088/0031-9155/56/16/011.
- [Jim+18] A. Jimenez-Saez, M. Schüssler, M. Nickel und R. Jakoby. „Hybrid Time-Frequency Modulation Scheme for Chipless Wireless Identification and Sensing“. In: *IEEE Sensors Journal* 18.19 (Okt. 2018), Seiten 7850–7859. DOI: 10.1109/JSEN.2018.2862947.
- [Joi+94] W. T. Joines, Y. Zhang, C. Li und R. L. Jirtle. „The Measured Electrical Properties of Normal and Malignant Human Tissues from 50 to 900 MHz“. In: *Med. Phys.* 21.4 (1994), Seiten 547–550. DOI: 10.1118/1.597312.
- [Jon+12] R. P. Jones, N. R. Kitteringham, M. Terlizzo, C. Hancock, D. Dunne, S. W. Fenwick, G. J. Poston, P. Ghaneh und H. Z. Malik. „Microwave Ablation of ex vivo Human Liver and Colorectal Liver Metastases with a Novel Generator“. In: *International Journal of Hyperthermia* 28.1 (2012), Seiten 43–54. DOI: 10.3109/02656736.2011.610428.
- [Ken05] J. E. Kennedy. „High-Intensity Focused Ultrasound in the Treatment of Solid Tumours“. In: *Nature Reviews Cancer* 5 (März 2005), Seiten 321–327. DOI: 10.1038/nrc1591.
- [Koc20] Markus Kochanek. „Evaluation of dual-mode microwave applicators for thermal therapy“. Magisterarbeit. Institut für Mikrowellentechnik und Photonik, 2020.
- [KSS83] A. Kraszewski, M. A. Stuchly und S. S. Stuchly. „ANA Calibration Method for Measurements of Dielectric Properties“. In: *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement* 32.2 (Juni 1983), Seiten 385–387. DOI: 10.1109/TIM.1983.4315084.
- [Laz+05] M. Lazebnik, E. L. Madsen, G. R. Frank und S. C. Hagness. „Tissue-mimicking phantom materials for narrowband and ultrawideband microwave applications“. In: *Physics in Medicine and Biology* 50.18 (21. Sep. 2005), Seite 4245. DOI: 10.1088/0031-9155/50/18/001.
- [Laz+06] M. Lazebnik, M. C. Converse, J. H. Booske und S. C. Hagness. „Ultrawideband temperature-dependent dielectric properties of animal liver tissue in the microwave frequency range.“ In: *Physics in Medicine and Biology* 51 7 (7. Apr. 2006), Seiten 1941–55. DOI: 10.1088/0031-9155/51/7/022.

- [Laz+07a] M. Lazebnik, L. McCartney, D. Popovic, C. B. Watkins, M. J. Lindstrom, J. Harter, S. Sewall, A. Magliocco, J. H. Booske, M. Okoniewski und S. C. Hagness. „A Large-Scale Study of the Ultrawideband Microwave Dielectric Properties of Normal Breast Tissues Obtained from Reduction Surgeries“. In: *Physics in Medicine and Biology* 52.10 (24. Apr. 2007), Seiten 2637–2656. DOI: 10.1088/0031-9155/52/10/001.
- [Laz+07b] M. Lazebnik, D. Popovic, L. McCartney, C. B. Watkins, M. J. Lindstrom, J. Harter, S. Sewall, T. Ogilvie, A. Magliocco, T. M. Breslin u. a. „A Large-Scale Study of the Ultrawideband Microwave Dielectric Properties of Normal, Benign and Malignant Breast Tissues Obtained from Cancer Surgeries“. In: *Physics in Medicine and Biology* 52.20 (2007), Seite 6093. DOI: 10.1088/0031-9155/52/20/002.
- [Lin+07] J. C. Lin, P. Bernardi, S. Pisa, M. Cavagnaro und E. Piuzzi. „Antennas for Medical Therapy and Diagnostics“. In: *Modern Antenna Handbook*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007. Kapitel 27, Seiten 1377–1428. ISBN: 9780470294154. DOI: 10.1002/9780470294154.ch27.
- [Lin12] James C. Lin, Herausgeber. *Electromagnetic Fields in Biological Systems*. CRC Press Taylor & Francis Group LLC, 2012. DOI: 10.1201/b11257.
- [Liv+00] Ti. Livraghi, S. N. Goldberg, S. Lazzaroni, F. Meloni, T. Ierace, L. Solbiati und G. S. Gazelle. „Hepatocellular Carcinoma: Radio-frequency Ablation of Medium and Large Lesions“. In: *Radiology* 214.3 (2000), Seiten 761–768. DOI: 10.1148/radiology.214.3.r00mr02761.
- [Lop+12] V. Lopresto, R. Pinto, G. A. Lovisolo und M. Cavagnaro. „Changes in the Dielectric Properties of ex vivo Bovine Liver During Microwave Thermal Ablation at 2.45 GHz“. In: *Physics in Medicine and Biology* 57.8 (2012), Seite 2309. DOI: 10.1088/0031-9155/57/8/2309.
- [Lop+17] V. Lopresto, R. Pinto, L. Farina und M. Cavagnaro. „Treatment planning in microwave thermal ablation: clinical gaps and recent research advances“. In: *International Journal of Hyperthermia* 33.1 (2017). PMID: 27431328, Seiten 83–100. DOI: 10.1080/02656736.2016.1214883.
- [Lop+19] V. Lopresto, A. Argentieri, R. Pinto und M. Cavagnaro. „Temperature dependence of thermal properties of ex vivo liver tissue up to ablative temperatures“. In: *Physics in Medicine & Biology* 64.10 (Mai 2019), Seite 105016. DOI: 10.1088/1361-6560/ab1663.

- [Luy+14] H. Luyen, F. Gao, S. C. Hagness und N. Behdad. „Microwave Ablation at 10.0 GHz Achieves Comparable Ablation Zones to 1.9 GHz in Ex-Vivo Bovine Liver“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 61.6 (Juni 2014), Seiten 1702–1710. DOI: 10.1109/TBME.2014.2300692.
- [Mar+03a] R. Marques, F. Mesa, J. Martel und F. Medina. „Comparative Analysis of Edge- and Broadside Coupled Split Ring Resonators for Metamaterial Design- Theory and Experiments“. In: *IEEE Transactions on Antennas and Propagation* 51.10 (Okt. 2003), Seiten 2572–2581. DOI: 10.1109/TAP.2003.817562.
- [Mar+03b] F. Martin, J. Bonache, F. Falcone, M. Sorolla und R. Marques. „Split ring resonator-based left-handed coplanar waveguide“. In: *Applied Physics Letters* 83.22 (Nov. 2003), Seiten 4652–4654. DOI: 10.1063/1.1631392.
- [Mar+17] A. Martellosio, M. Pasian, M. Bozzi, L. Perregrini, A. Mazzanti, F. Svelto, P. E. Summers, G. Renne, L. Preda und M. Bellomi. „Dielectric Properties Characterization from 0.5 to 50 GHz of Breast Cancer Tissues“. In: *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 65.3 (März 2017), Seiten 998–1011. DOI: 10.1109/TMTT.2016.2631162.
- [Mea+15] P. M. Meaney, B. B. Williams, S. D. Geimer, A. B. Flood und H. M. Swartz. „A Coaxial Dielectric Probe Technique for Distinguishing Tooth Enamel from Dental Resin“. In: *Advances Biomedical Research* (2015).
- [Mea+16] P. M. Meaney, A. P. Gregory, J. Seppälä und T. Lahtinen. „Open-Ended Coaxial Dielectric Probe Effective Penetration Depth Determination“. In: *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 64.3 (März 2016), Seiten 915–923. DOI: 10.1109/TMTT.2016.2519027.
- [Men+05] B. Mensel, C. Weigel, C.-D. Heidecke, A. Stier und N. Hosten. „Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebertumoren in zentraler Lokalisation: Ergebnisse und Komplikationen“. In: *RöFo* 177.9 (2005), Seiten 1267–1275. DOI: 10.1055/s-2005-858329.
- [MMR02] R. Marques, F. Medina und R. Rafii-El-Idrissi. „Role of bianisotropy in negative permeability and left-handed metamaterials“. In: *Physical Review B* 65 (14 Apr. 2002), Seite 144440. DOI: 10.1103/PhysRevB.65.144440.
- [Mor12] E. Moros. *Physics of Thermal Therapy: Fundamentals and Clinical Applications*. CRC Press, 2012.

- [MSM10] R. C. G. Martin, C. R. Scoggins und K. M. McMasters. „Safety and Efficacy of Microwave Ablation of Hepatic Tumors: A Prospective Review of a 5-Year Experience“. In: *Annals of Surgical Oncology* 17.1 (Jan. 2010), Seiten 171–178. DOI: 10.1245/s10434-009-0686-z.
- [MT18] A. Mirbeik-Sabzevari und N. Tavassolian. „Characterization and Validation of the Slim-Form Open-Ended Coaxial Probe for the Dielectric Characterization of Biological Tissues at Millimeter-Wave Frequencies“. In: *IEEE Microwave and Wireless Components Letters* 28.1 (Jan. 2018), Seiten 85–87. ISSN: 1531-1309. DOI: 10.1109/LMWC.2017.2772187.
- [Nei+18] L. M. Neira, J. Sawicki, B. D. Van Veen und S. C. Hagness. „Characterization and Analysis of Wideband Temperature-Dependent Dielectric Properties of Liver Tissue for Next-Generation Minimally Invasive Microwave Tumor Ablation Technology“. In: *IEEE MTT-S International Microwave Symposium*. 2018. DOI: 10.1109/MWSYM.2018.8439157.
- [NHK97] K. Nörtemann, J. Hilland und U. Kaatze. „Dielectric Properties of Aqueous NaCl Solutions at Microwave Frequencies“. In: *The Journal of Physical Chemistry A* 101.37 (1997), Seiten 6864–6869. DOI: 10.1021/jp971623a.
- [Onk] Leitlinienprogramm Onkologie. *Leitlinie Hepatozelluläres Karzinom (HCC)*. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/>.
- [ORo+07] A. P. ORourke, M. Lazebnik, J. M. Bertram, M. C. Converse, S. C. Hagness, J. G. Webster und D. M. Mahvi. „Dielectric Properties of Human Normal, Malignant and Cirrhotic Liver Tissue: in vivo and ex vivo Measurements from 0.5 to 20 GHz Using a Precision Open-Ended Coaxial Probe“. In: *Physics in Medicine and Biology* 52.15 (2007), Seite 4707. DOI: 10.1088/0031-9155/52/15/022.
- [PE96] Charles Polk und Elliot Postow (Eds.) *Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*. Herausgegeben von Charles Polk und Elliot Postow. Second Edition. CRC Press, 1996.
- [Pen+99] J. B. Pendry, A. J. Holden, D. J. Robbins und W. J. Stewart. „Magnetism from conductors and enhanced nonlinear phenomena“. In: *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 47.11 (1999), Seiten 2075–2084. DOI: 10.1109/22.798002.
- [Pen48] H. H. Pennes. „Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm“. In: *Journal of applied physiology* 1.2 (1948), Seiten 93–122. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.1.5.

- [Pey+15] A. Peyman, B. Kos, M. Djokić, B. Trotošek, C. Limbaeck-Stokin, G. Serša und D. Miklavčič. „Variation in dielectric properties due to pathological changes in human liver“. In: *Bioelectromagnetics* 36.8 (2015), Seiten 603–612. DOI: 10.1002/bem.21939.
- [PGG07] A. Peyman, C. Gabriel und E. H. Grant. „Complex Permittivity of Sodium Chloride Solutions at Microwave Frequencies“. In: *Bioelectromagnetics* 28.4 (2007), Seiten 264–274. ISSN: 1521-186X. DOI: 10.1002/bem.20271.
- [Pra+08] P. Prakash, G. Deng, M. C. Converse, J. G. Webster, D. M. Mahvi und M. C. Ferris. „Design Optimization of a Robust Sleeve Antenna for Hepatic Microwave Ablation“. In: *Physics in Medicine & Biology* 53.4 (2008), Seite 1057. DOI: 10.1088/0031-9155/53/4/016.
- [Pue+12a] M. Puentes, F. Bashir, M. Schüßler und R. Jakoby. „Dual mode microwave tool for dielectric analysis and thermal ablation treatment of organic tissue“. In: *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2012, Seiten 4026–4029. DOI: 10.1109/EMBC.2012.6346850.
- [Pue+12b] M. Puentes, M. Maasch, M. Schüßler und R. Jakoby. „Frequency Multiplexed 2-Dimensional Sensor Array Based on Split-Ring Resonators for Organic Tissue Analysis“. In: *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 60.6 (2012), Seiten 1720–1727. DOI: 10.1109/TMTT.2012.2189241.
- [Pue+14] M. Puentes, M. Schüßler, C. Damm und R. Jakoby. „Evolution of a Microwave Instrument for Analysis and Thermal Ablation of Organic Tissue“. In: *European Microwave Conference*. 2014, Seiten 283–286.
- [Pue14] M. Puentes. „Planar Metamaterial Based Microwave Sensor Arrays for Biomedical Analysis And Treatment“. Dissertation. Institut für Mikrowellentechnik und Photonik, 2014.
- [RC08] E. B. Rosa und L. Cohen. *On the self inductance of circles*. Bulletin of the Bureau of Standards. 1908.
- [Rei+16a] C. Reimann, M. Puentes, M. Maasch, Frank Hübner, B. Bazrafshan, C. Damm, T. J. Vogl und R. Jakoby. „Planar Microwave Sensor for Theranostic Therapy of Organic Tissue Based on Oval Split Ring Resonators“. In: *Sensors* (2016), Seite 1450. DOI: 10.3390/s16091450.
- [Rei+16b] C. Reimann, M. Puentes, M. Schüßler und R. Jakoby. „Design and Realization of a Microwave Applicator for Diagnosis and Thermal Ablation Treatment of Cancerous Tissue“. In: *German Microwave Conference*. Bochum, Germany, März 2016. DOI: 10.1109/GEMIC.2016.7461584.

- [Rei+17] C. Reimann, M. Puentes, H. Maune, R. Jakoby, B. Bazrafshan, F. Hübner und T. J. Vogl. „A Cylindrical Shaped Theranostic Applicator for Percutaneous Microwave Ablation“. In: *IEEE MTT-S International Microwave Bio Conference*. 2017, Seiten 1–4. DOI: 10.1109/IMBIOC.2017.7965791.
- [RH14] C. Rossmann und D. Haemmerich. „Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation temperatures“. In: *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 42.6 (März 2014), Seiten 467–492. DOI: 10.1615/critrevbiomedeng.2015012486.
- [Ruv+17] G. Ruvio, M. Vaselli, V. Lopresto, R. Pinto, L. Farina und M. Cavagnaro. „Comparison of Different Methods for Dielectric Properties Measurements in Liquid Sample Media“. In: *International Journal of RF and Microwave Computer-Aided Engineering* 28.3 (2017). DOI: 10.1002/mmce.21215.
- [Saw+17] J. F. Sawicki, J. D. Shea, N. Behdad und S. C. Hagness. „The Impact of Frequency on the Performance of Microwave Ablation“. In: *International Journal of Hyperthermia* 33.1 (2017), Seiten 61–68. DOI: 10.1080/02656736.2016.1207254.
- [Sch+18] C. Schuster, E. Polat, R. Jakoby, H. Maune, D. Miek und M. Höft. „Fast and accurate tuning of a cross-coupled split-ring resonator filter“. In: *German Microwave Conference*. 2018, Seiten 134–137. DOI: 10.23919/GEMIC.2018.8335047.
- [Sch57] H. P. Schwan. „Electrical Properties of Tissue and Cell Suspensions“. In: *Advances in Biological and Medical Physics*. Band 5. Advances in Biological and Medical Physics. Elsevier, 1957, Seiten 147–209. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4832-3111-2.50008-0>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781483231112500080>.
- [Sch65] H. P. Schwan. „Biological Impedance Determinations“. In: *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 66.S2 (1965), Seiten 5–11. DOI: 10.1002/jcp.1030660505. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jcp.1030660505>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.1030660505>.
- [SF80] H. P. Schwan und K. R. Foster. „RF-Field Interactions with Biological Systems: Electrical Properties and Biophysical Mechanisms“. In: *Proceedings of the IEEE* 68.1 (Jan. 1980), Seiten 104–113. ISSN: 0018-9219. DOI: 10.1109/PROC.1980.11589.

- [Shi+00] T. Shibata, T. Niinobu, N. Ogata und M. Takami. „Microwave Coagulation Therapy for Multiple Hepatic Metastases from Colorectal Carcinoma“. In: *Cancer* 89.2 (2000), Seiten 276–284. DOI: 10.1002/1097-0142(20000715)89:2<276::AID-CNCR11>3.0.CO;2-0.
- [Sie18] J. Siebert. „Simulationen der Mikrowellenablation, eine Untersuchung der Realitätstreue und des Anwendungspotenzials von EM-thermisch gekoppelten Simulationen der Mikrowellenablation“. Magisterarbeit. Institut für Mikrowellentechnik und Photonik, 2018.
- [Son84] C. W. Song. „Effect of Local Hyperthermia on Blood Flow and Microenvironment: A Review“. In: *Cancer Research* 44.10 Supplement (1984), 4721s–4730s. ISSN: 0008-5472. eprint: http://cancerres.aacrjournals.org/content/44/10_Supplement/4721s.full.pdf. URL: http://cancerres.aacrjournals.org/content/44/10_Supplement/4721s.
- [Sta+03] P. R. Stauffer, F. Rossetto, M. Prakash, D. G. Neuman und T. Lee. „Phantom and animal tissues for modelling the electrical properties of human liver“. In: *International Journal of Hyperthermia* 19.1 (2003), Seiten 89–101. DOI: 10.1080/0265673021000017064.
- [Stu18] European Association for the Study of Liver. „EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma“. In: *Journal of Hepatology* (2018).
- [Stu78] M. A. Stuchly. „Interaction of Radiofrequency and Microwave Radiation with Living Systems. A Review of Mechanisms“. In: *Radiation and Environmental Biophysics* 16.1 (März 1978), Seiten 1–14. DOI: 10.1007/BF01326892.
- [Sun+12] Y. Sun, Z. Cheng, L. Dong, G. Zhang, Y. Wang und P. Liang. „Comparison of Temperature Curve and Ablation Zone Between 915- and 2450 MHz Cooled-Shaft Microwave Antenna, Results in ex-vivo Porcine Liver“. In: *European Journal of Radiology* 81 (2012), Seiten 553–557. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.02.013.
- [TI89] A. M. Tumei und M. F. Iskander. „Performance comparison of available interstitial antennas for microwave hyperthermia“. In: *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 37.7 (1989), Seiten 1126–1133. DOI: 10.1109/22.24558.
- [Vog+13] T. J. Vogl, A. Zegelman, W. O. Bechstein, S. Zeuzem und S. Zangos. „Treatment of liver metastases of colorectal carcinoma: overview of hyperthermal ablation methods“. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift*

- 138.15 (Apr. 2013), Seiten 792–798. ISSN: 0012-0472. DOI: 10.1055/s-0032-1332997. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1332997>.
- [Vog+14] T. J. Vogl, P. Farshid, N. N. N. Nagy, A. Darvishi, B. Bazrafshan, E. Mbalisike, T. Burkhard und S. Zangos. „Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies“. In: *La radiologia medica* 119.7 (Juli 2014), Seiten 451–461. ISSN: 1826-6983. DOI: 10.1007/s11547-014-0415-y.
- [Vog+17a] M. Vogl T. J. Basten, B. Nour-Eldin, B. Kaltenbach, Wichmann J.L. Bodelle B., Ackermann H. und N. N. N. Naguib. „Evaluation of microwave ablation of liver malignancy with enabled constant spatial energy control to achieve a predictable spherical ablation zone“. In: *International Journal of Hyperthermia* 34.4 (2017), Seiten 492–500. DOI: 10.1080/02656736.2017.1358408.
- [Vog+17b] T. J. Vogl, N. A. Nour-Eldin, R. M. Hammerstingl, B. Panahi und N. N. N. Naguib. „Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article“. eng. In: *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 189.11 (Nov. 2017), Seiten 1055–1066. ISSN: 1438-9010. DOI: 10.1055/s-0043-117410.
- [Wan+09] P. Wang, C. L. Brace*, M. C. Converse und J. G. Webster. „Tumor Boundary Estimation Through Time-Domain Peaks Monitoring: Numerical Predictions and Experimental Results in Tissue-Mimicking Phantoms“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 56.11 (Nov. 2009), Seiten 2634–2641. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2009.2025963.
- [WB12] P. Wang und C. L. Brace. „Tissue Dielectric Measurement Using an Interstitial Dipole Antenna“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 59.1 (Jan. 2012), Seiten 115–121. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2011.2167622.
- [Yan+06] D. Yang, J. M. Bertram, M. C. Converse, A. P. ORourke, J. G. Webster, S. C. Hagness, J. A. Will und D. M. Mahvi. „A Floating Sleeve Antenna Yields Localized Hepatic Microwave Ablation“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53.3 (März 2006), Seiten 533–537. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2005.869794.
- [Zho+13] W. Zhou, M. Liang, H. Pan, X. Liu, Y. Jiang, Y. Wang, L. Ling, Q. Ding und S. Wang. „Comparison of Ablation Zones among Different Tissues Using 2450 MHz Cooled-Shaft Microwave Antenna, Results in Ex Vivo Porcine Models“. In: *PLoS One* 25.2 (2013). DOI: 10.1371/journal.pone.0071873.

Eigene Beiträge

Veröffentlichungen

- [Baz+] Babak Bazrafshan, Carolin Hessinger, Christian Schmithals, Frank Hübner, Martin Schüßler, Albrecht Piper, Rolf Jakoby und Thomas J. Vogl. „Microwave dielectric and thermal ablation analysis of an acrylamide-based liver phantom“. Manuscript in preparation.
- [Hes+19] C. Hessinger Née Reimann, B. Bazrafshan, F. Hübner, S. Schmidt, M. Schüler, B. Panahi, B. Kaltenbach, C. Polkowski, T. J. Vogl und R. Jakoby. „Dielectric Contrast Between Normal and Tumor Ex-Vivo Human Liver Tissue“. In: *IEEE Access* 7 (2019), Seiten 164113–164119. DOI: 10.25534/tuprints-00009679.
- [Hüb+19] Frank Hübner, Roland Schreiner, Carolin Reimann, Babak Bazrafshan, Benjamin Kaltenbach, Martin Schüßler, Rolf Jakoby und Thomas Josef Vogl. „Ex vivo validation of microwave thermal ablation simulation using different flow coefficients in the porcine liver“. In: *Medical Engineering & Physics* 66 (2019), Seiten 56–64. ISSN: 1350-4533. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2019.02.007>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350453319300311>.
- [Rei+16a] C. Reimann, M. Puentes, M. Maasch, Frank Hübner, B. Bazrafshan, C. Damm, T. J. Vogl und R. Jakoby. „Planar Microwave Sensor for Theranostic Therapy of Organic Tissue Based on Oval Split Ring Resonators“. In: *Sensors* (2016), Seite 1450. DOI: 10.3390/s16091450.
- [Rei+16b] C. Reimann, M. Puentes, M. Schüßler, F. Hübner, B. Bazrafshan, T. J. Vogl und R. Jakoby. „Theranostic microwave applicator suitable for minimal invasive therapy of malignant tissue“. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2016, Seiten 340–343. DOI: 10.1109/EMBC.2016.7590709.

- [Rei+16c] Carolin Reimann, Margarita Puentes, Martin Schüßler und Rolf Jakoby. „Design and Realization of a Microwave Applicator for Diagnosis and Thermal Ablation Treatment of Cancerous Tissue“. In: *German Microwave Conference*. Bochum, Germany, März 2016. DOI: 10.1109/GEMIC.2016.7461584.
- [Rei+17a] C. Reimann, M. Puentes, H. Maune, R. Jakoby, B. Bazrafshan, F. Hübner und T. J. Vogl. „A Cylindrical Shaped Theranostic Applicator for Percutaneous Microwave Ablation“. In: *IEEE MTT-S International Microwave Bio Conference*. 2017, Seiten 1–4. DOI: 10.1109/IMBIOC.2017.7965791.
- [Rei+17b] C. Reimann, M. Puentes, T. J. Vogl und R. Jakoby. „Dual Mode Microwave Applicator for Diagnosis and Thermal Ablation Treatment“. In: *47th European Microwave Conference*. 9. Okt. 2017.
- [Rei+18a] C. Hessinger née Reimann, B. Bazrafshan, M. Schüßler, S. Schmidt, C. Schuster, F. Hübner, T. J. Vogl und R. Jakoby. „A Dual-Mode Coaxial Slot Applicator for Microwave Ablation Treatment“. In: *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* (2018), Seiten 1–10. ISSN: 0018-9480. DOI: 10.1109/TMTT.2018.2880440.
- [Rei+18b] C. Reimann, Sönke Schmidt, M. Schüssler, T. Vogl und R. Jakoby. „Dual Mode Microwave Ablation Applicator“. In: *32nd Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology*. (Berlin). 2018.
- [Rei+18c] C. Reimann, M. Schüssler, R. Jakoby, B. Bazrafshan, F. Hübner und T. J. Vogl. „A Dual-Mode Microwave Applicator for Liver Tumor Thermo-therapy“. In: *Frequenz* 72.3-4 (2018), Seiten 141–149. DOI: 10.1515/freq-2018-0007.
- [Rei+18d] C. Reimann, M. Schüssler, S. Schmidt, F. Hübner, B. Bazrafshan, T. Vogl und R. Jakoby. „Microwave Ablation Applicator with Sensing Capabilities for Thermal Treatment of Malignant Tissue“. In: *IEEE MTT-S International Microwave Symposium*. 2018, Seiten 1278–1281. DOI: 10.1109/MWSYM.2018.8439625.
- [Sch+19] S. Schmidt, M. Schüßler, C. Hessinger, C. Schuster, B. Bertulat, M. Kit-hil, M. C. Cardoso und R. Jakoby. „Microwave Induced Electroporation of Adherent Mammalian Cells at 18 GHz“. In: *IEEE Access* 7 (2019), Seiten 78698–78705. DOI: 10.1109/ACCESS.2019.2923073.
- [Vog+] T. J. Vogl, C. Reimann, M. Puentes-Damm, F. Hübner und B. Bazrafshan. „European Society of Radiology“. In: *Feasibility study of microwave ablation system: localization and eradication of tumorous lesions*.

Patente

- DE 10 2018 110 501 A1: *Kalibrierschema z. Bestimmung dielektrischer Eigenschaften von umgebenden Gewebe durch einen Mikrowellen Ablation Applikator.*
- PCT/EP2017/054953: *Mikrowellen-Applikator, System und Verfahren zur minimal-invasiven Behandlung von biologischem Gewebe.*
- DE 10 2016 104 662: *Mikrowellenapplikator für minimal invasive Operationen an Lunge und Leber zur Detektion und Ablation von Krebs.*

Auszeichnung

- Best Poster Flash Presentation
Dual Mode Microwave Ablation Applicator, 32nd Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology, 2018, Berlin

Betreute Arbeiten

- Elena Alonso Rincon - *Characterization and Evaluation of Human Liver Phantoms for Normal and Malignant Tissue*, Masterthesis, 2016
- Jesus Sanchez Pastor - *Sensitivity Analysis of Single Split Ring Resonators and Single Complementary Split Ring Resonators coupled to Planar Transmission Lines*, Bachelorthesis, 2016
- Tobias Niewalda - *Design and Characterization of a Microwave Ablation Applicator with Detection Properties for Malignant Tissue*, Bachelorthesis, 2017
- Jannik Siebert - *Numerische Simulation der Mikrowellenablation unter Berücksichtigung der Perfusion und temperaturabhängiger Gewebeparameter*, Studienarbeit 2018
- Markus Kochanek - *Evaluation of dual-mode microwave applicators for ablation therapy*, Masterthesis, 2020

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Carolin Hessinger

Wissenschaftlicher Werdegang

- seit 2015 – **Promotion**, Technische Universität Darmstadt
Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Fachgebiet Mikrowellentechnik
mit Fokus auf Mikrowellensensoren für die Biomedizin
- 2012–2015 – **M.Sc.**, Technische Universität Darmstadt
Vertiefung in Kommunikation und Sensornetzwerke
- 2013 – **Studentischer Austausch**, Curtin University, Perth, Australien
Auslandssemester mit Vorlesungen zur Signalverarbeitung in der
Kommunikationstechnik, Interkulturelle Zusammenarbeit und Nachhaltig-
keit im Ingenieurwesen.
- 2009–2012 – **B.Sc.**, Technische Universität Darmstadt
Vertiefung in Nachrichtentechnik und Kommunikationstechnik
- 2009 – **Abitur**, Tilmann-Riemenschneider Gymnasium, Osterode am Harz

Darmstadt, den 16.06.2020
